

# **Ginecologia e Obstetrícia**

**Febrasgo para o médico residente**

**COORDENADOR**

**ALMIR ANTONIO URBANETZ**





**Ginecologia e Obstetrícia**  
**Febrasgo para o**  
**médico residente**



# **Ginecologia e Obstetrícia**

## **Febrasgo para o médico residente**

*coordenador*

**Almir Antonio Urbanetz**



Copyright © 2016 Editora Manole Ltda., por meio de contrato com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

Logotipo: Copyright © Febrasgo

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho

Editora: Karin Gutz Inglês

Produção editorial: Cristiana Gonzaga S. Corrêa, Juliana Moraes e Thamires Araujo

Capa: Daniel Justí

Imagens do miolo: gentilmente cedidas pelos autores

Ilustrações do miolo: Mary Yamazaki Yorado

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente/  
[coordenador] Almir Antonio Urbanetz. – Barueri, SP: Manole, 2016.

Vários autores.

Bibliografia

ISBN 978-85-204-4720-8

1. Ginecologia 2. Obstetrícia 3. Residentes (Medicina) 4. Residentes  
(Medicina) – Manuais, Guias, etc J. Urbanetz, Almir Antonio

15-09467

CDD-618

**Índices para catálogo sistemático:**

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Ginecologia e obstetrícia: Manuais para residentes: Medicina | 618 |
| 2. Obstetrícia e ginecologia: Manuais para residentes: Medicina | 618 |

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores. É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

1ª edição – 2016

Direitos adquiridos pela:

**Editora Manole Ltda.**

Avenida Ceci, 672 – Tamboré

06460-120 – Barueri – SP – Brasil

Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021

www.manole.com.br | info@manole.com.br

Impresso no Brasil | *Printed in Brazil*

Este livro contempla as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 2009.

São de responsabilidade dos autores e do coordenador as informações contidas nesta obra.

## Coordenador

### **Almir Antonio Urbanetz**

Mestre e Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Professor Titular do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Responsável pelo Ambulatório de Climatério do Hospital de Clínicas da UFPR. Presidente da Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Paraná (SOGIPA) no Biênio 2014–2015. Presidente da Comissão de Residência Médica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) de 2012–2015.



# Diretoria

## **Atual – 2012–2015**

Etelvino de Souza Trindade: Presidente

Jorge Abi Saab Neto: Vice-presidente da Região Sul

Agnaldo Lopes da Silva Filho: Vice-presidente da Região Sudeste

Julio Eduardo Gomes Pereira: Vice-presidente da Região Norte

Olímpio Barbosa de Moraes Filho: Vice-presidente da Região Nordeste

Paulo Roberto Dutra Leão: Vice-presidente da Região Centro-Oeste

Vera Lúcia Mota da Fonseca: Diretora Administrativa

Francisco Eduardo Prota: Diretor Financeiro

Nilson Roberto de Melo: Diretor Científico

Helcio Bertolozzi Soares: Diretor de Defesa e Valorização Profissional

## **Eleita – 2016–2019**

César Eduardo Fernandes: Presidente

Maria Celeste Osório Wender: Vice-presidente da Região Sul

Agnaldo Lopes da Silva Filho: Vice-presidente da Região Sudeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo: Vice-presidente da Região Norte

Flavio Lucio Pontes Ibiapina: Vice-presidente da Região Nordeste

Alex Bortotto Garcia: Vice-presidente da Região Centro-Oeste

Marcelo Burlá: Diretor Administrativo

Corintio Mariani Neto: Diretor Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá: Diretor Científico

Juvenal Barreto Barriello de Andrade: Diretor de Defesa e Valorização Profissional



## **Autores**

### **Adolfo Llao**

Livre-docente e Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador Materno-Infantil do Hospital Municipal da Vila Santa Catarina, Sociedade Beneficente Israelita Albert Einstein, São Paulo.

### **Agnaldo Lopes da Silva Filho**

Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Vice-presidente da Região Sudeste da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Coordenador do Comitê de Câncer da Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (Flasog).

### **Alberto Trapani Junior**

Médico Ginecologista e Obstetra. Especialista em Sexualidade Humana. Mestre e Doutor em Ciências Médicas na Área de Gestão de Alto Risco. Pro-

fessor da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul).

**Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros**

Professor Livre-docente da FMUSP. Coordenador do Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio Libanês. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Latino-americana de Mastologia (FLAM).

**Aline Costa Calixto**

Mestranda em Saúde da Mulher pela Faculdade de Medicina da UFMG. Ginecologista e Obstetra do Hospital das Clínicas da UFMG.

**Ana Carolina Barbosa Pordeus**

Residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueiras (IMIP).

**Ana Carolina Ferraz Pascoal**

Residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo IMIP.

**Ana Carolina Rabachini Caetano**

Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Médica de Medicina Fetal no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

**Ana Cristina Perez Zamarlan**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Especialista em Medicina Fetal pela EPM-Unifesp. Especialista em Ultrassonografia em Gine-

cologia e Obstetrícia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e pela Febrasgo. Mestre em Ciências pela EPM-Unifesp.

**Ana Selma B. Picoloto**

Mestre em Medicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Médica Contratada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**Andrea Gazzinelli Castro Dantes**

Médica Especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

**Andrel Alves de Queiroz**

Mastologista. Pós-graduando da Disciplina Mastologia do Departamento de Ginecologia da EPM-Unifesp.

**Antonio Rodrigues Braga Neto**

Mestre, Doutor e Pós-doutor em Obstetrícia pela Universidade Estadual Paulista (Unesp). Pós-doutor pela Harvard Medical School e pelo Imperial College School of Medicine. Professor de Obstetrícia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Universidade Federal Fluminense (UFF). Diretor da Sociedade Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional.

**Ben-Hur Albergaria**

Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Pesquisador Clínico do Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose (CEDOES). Vice-presidente da Comissão Nacional de Osteoporose da Febrasgo.

**Bruno Maurizio Grillo**

Professor Aposentado de Obstetrícia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Fundador e Responsável pelo Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital de Clínicas da UFPR. Presidente da Academia Paranaense de Medicina.

**Camila Martin Sequeira Massutani**

Médica Monitora da Pós-graduação “Estado da Arte Ginecologia e Obstetrícia” do HIAE. Médica Voluntária da Disciplina Ginecologia do HIAE.

**Camila Rotter Queiroz**

Médica Residente em Tocoginecologia no Hospital das Clínicas da UFPR.

**Carlos Antonio Barbosa Montenegro**

Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFRJ, da Fundação Técnico Educacional Souza Marques e da Universidade Estácio de Sá. Diretor Científico do Hospital da Mulher Mariska Ribeiro. Membro Emérito da Academia Nacional de Medicina.

**Carolina Carvalho Ribeiro do Valle**

Médica Infectologista do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher/Universidade Estadual de Campinas (CAISM/Unicamp).

**César Eduardo Fernandes**

Professor Titular da Disciplina Ginecologia na Faculdade de Medicina do ABC.

**Cláudia Lourdes Soares Laranjeira**

Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia com Área de Atuação em Urodinâmica e Uretrocistoscopia pela Febrasgo. Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela UFMG. Coordenadora da Residência de Ginecologia e Obstetrícia da Rede Mater Dei de Saúde. Membro do Serviço de Disfunções do Assoalho Pélvico de Rede Mater Dei de Saúde (Uromater).

**Cláudia Navarro Carvalho Duarte Lemos**

Mestre e Doutora em Medicina pela UFMG. Médica do Laboratório de Reprodução Humana Aroldo Camargos do Hospital das Clínicas da UFMG.

**Christhardt Köhler**

Professor da Asklepios Medical School (Hamburgo, Alemanha). Diretor do Centro de Cirurgia Ginecológica Avançada e Oncológica do Hospital Asklepios (Hamburgo, Alemanha).

**Christiane Simioni**

Mestre em Ciências pela EPM-Unifesp. Doutoranda do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp.

**Conrado Milani Coutinho**

Doutor em Tocoginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP. Médico-assistente do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

**Corintio Mariani Neto**

Doutor em Tocoginecologia pela Unicamp. Professor do Curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (Unicid). Diretor Técnico do Hospital

Maternidade Leonor Mendes de Barros. Vice-presidente da Comissão Nacional de Aleitamento da Febrasgo.

**Cristiane Alves de Oliveira**

Mestre e Doutora em Ciências Médicas pela UFF. Professora Adjunta de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFF.

**Cristiane de Freitas Paganoti**

Médica-assistente da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

**Cristiano Eduardo Busso**

Doutor em Ciências pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Valencia, Espanha. Estágio como Médico-assistente no Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Espanha. Médico-associado do Projeto ALFA.

**Cristina Aparecida Falbo Guazzelli**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Mestre pela EPM-Unifesp. Professora-associada Livre-docente do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp.

**Cristina Laguna Benetti Pinto**

Professora do Departamento de Tocoginecologia da Unicamp.

**Dulclmary Dias Blttencourt**

Professora-assistente do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

**Edmund Chada Baracat**

Professor Titular da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**Edson Vieira da Cunha Filho**

Doutor em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da PUCRS (Famed-PUCRS).

**Eduardo Borges da Fonseca**

Professor Adjunto da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Professor Livre-docente em Obstetrícia pela FMUSP. Presidente da Comissão de Perinatologia da Febrasgo.

**Eduardo Cordoli**

Mestre em Ciências pela Unifesp. Presidente da Comissão Nacional de Urgências e Emergências Obstétricas da Febrasgo. Gerente Médico de Medicina Diagnóstica e Preventiva do HIAE.

**Eduardo Schunemann Junior**

Mestrado em Tocoginecologia pela UFPR. Conselheiro da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC).

**Eduardo Silveira**

Oncologista Clínico do Centro de Referência de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) do Hospital Guilherme Álvaro, Santos. Oncologista Clínico da Casa de Saúde de Santos. Preceptor da Liga de Oncologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Lusíadas (Unilus).



**Eduardo Vieira da Motta**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e em Laparoscopia pela Febrasgo. Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia. Doutor em Medicina pela USP. Preceptor da Disciplina Ginecologia na USP. Médico-assistente Doutor da Divisão de Ginecologia do HC-FMUSP.

**Eduardo Zlotnik**

Pós-graduado em Economia da Saúde pela USP. Mestre em Obstetrícia pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe). Doutor em Ginecologia pela FMUSP. MBA em Saúde pelo Insper-HIAE. Vice-presidente do HIAE. Membro do Grupo de Coordenação da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do HIAE. Colaborador do Ambulatório de Cirurgia Endovascular em Ginecologia do HC-FMUSP.

**Elaine Cristina Fontes de Oliveira**

Médica do Laboratório de Reprodução Humana Aroldo Camargos do HC-UFG.

**Eliana Amaral**

Mestre e Doutora em Tocoginecologia pela USP. Pós-doutora em Pesquisa Aplicada à Saúde Sexual e Reprodutiva pela London School of Hygiene and Tropical Medicine. Livre-docente pela USP. Co-diretora do Programa de Desenvolvimento Docente Famer Brasil. Consultora do Programa da Mulher da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Membro do Comitê Assessor em DST do Ministério da Saúde.

**Eliane Aparecida Alves**

Doutora em Obstetrícia e Ginecologia pela FMUSP.

**Elizabeth Costa Martins**

Mestre em Medicina pela UFRJ. Professora-auxiliar de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

**Elza Marla Hartmann Uberti**

Mestre em Ciências Médicas pela UFCSPA. Doutora em Patologia pela UFCS-PA. Médica Responsável pelo Centro de Doenças Trofoblásticas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). Presidente da Sociedade Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional.

**Emilcy Rebouças Gonçalves**

Residente em Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (UFC).

**Etelvino de Souza Trindade**

Presidente da Febrasgo. Secretário-geral da Academia de Medicina de Brasília. Ex-professor do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde.

**Fabio Leal Laigner Borges**

Coordenador do Serviço de Uroginecologia da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

**Flávia Cunha dos Santos**

Médica da Maternidade Escola da UFRJ. Professora-assistente de Obstetrícia da Escola de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

**Francisco Edson de Lucena Feitosa**

Doutor em Obstetrícia pela Unicamp. Professor Adjunto de Obstetrícia da UFC.

**Geraldo Duarte**

Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. Coordenador da Divisão de Moléstias Infectocontagiosas em Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

**Gil Fadna**

Professor Adjunto Livre-docente da Disciplina Mastologia do Departamento de Ginecologia da EPM-Unifesp. Vice-chefe da Disciplina Mastologia da EPM-Unifesp. Coordenador do Curso de Ginecologia e Mastologia da Graduação Médica da EPM-Unifesp.

**Giovanni Favero**

Médico Pós-graduado e Doutor pela USP e pelo Charité Universitätsmedizin Berlin (Alemanha). Pós-doutor pela USP. Médico-assistente Doutor do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do HC-FMUSP. Professor da Asklepios Medical School (Hamburgo, Alemanha). Vice-diretor do Centro de Cirurgia Ginecológica Avançada e Oncológica do Hospital Asklepios (Hamburgo, Alemanha).

**Giovanni Fraga Lenza**

Mestre e Doutor em Medicina. Professor de Obstetrícia da UFRI. Professor de Obstetrícia da UERJ.

**Gustavo Stelbel**

Doutor em Medicina pela PUCRS. Professor de Obstetrícia da Famed-PUCRS.

**Helena von Eye Corleta**

Professora Titular de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**Hellzabet Salomão Abdalla Ayroza Ribeiro**

Professora - assistente Doutora do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e Chefe do Setor de Endoscopia Ginecológica e Endometriose da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

**Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzelro**

Mestre e Doutora em Medicina pela UFMG. Médica do Laboratório de Reprodução Humana Aroldo Camargos do HC-UFMG.

**Ivaldo Silva**

Mestre em Ginecologia pela EPM-Unifesp. Doutor em Ginecologia pela EPM-Unifesp e pela Yale University. Pós-doutor em Neurociências pela Yale University. Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia da EPM-Unifesp.

**Izildinha Maestá**

Pós-doutora pela Harvard Medical School. Professora de Obstetrícia Livre-docente Adjunto III do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp. Officer for South America International Society for the Study of Trophoblastic Diseases (ISSTD).

**Jan Pawel Andrade Pachnicki**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Mastologia e Endoscopia Ginecológica. Mestre em Cirurgia pelo Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade

Evangélica do Paraná (IPEM/FEPAR). Professor-assistente da UFPR, da Universidade Positivo e da FEPAR.

**Jaqueline Neves Lublanca**

Mestre e Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Professora Adjunta de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS. Fellowship em Ginecologia Infanto-Puberal, Children's Hospital, Boston, EUA. Coordenadora do Ambulatório de Ginecologia Infanto-Puberal do HCPA-UFRGS.

**Jean Carl Silva**

Doutor em Medicina. Professor Adjunto da Universidade da Região de Joinville (Univille).

**João Alfredo Plffero Stelbel**

Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela Unesp. Professor Titular de Obstetrícia da Famed-PUCRS.

**João Henrique R. C. Girão**

Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

**João Sabino Pinho Neto**

Doutor e Livre-docente em Ginecologia. Professor-associado do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS-UFPE).

**Joelma Queiroz Andrade**

Doutora em Medicina. Assistente da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

**Jorge Abi Saab Neto**

Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFSC. Preceptor da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Carmela Dutra, Florianópolis, SC.

**Jorge Milhem Haddad**

Chefe do Setor de Uroginecologia da Clínica Ginecológica do HC-FMUSP.

**Jorge Rezende Filho**

Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFRJ. Professor Livre-docente da USP. Professor Titular da Fundação Técnico-educacional Souza Marques e da Escola Médica de Pós-graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio).

**Jorge Rufino Ribas Timi**

Mestre e Doutor em Clínica Cirúrgica pela UFPR. Professor-associado de Cirurgia Vascular da UFPR. Cirurgião Vascular e Endovascular. Advogado Atuante na Área de Direito Médico.

**José Elias Soares da Rocha**

Mestre e Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela FMRP-USP. Professor-associado da Disciplina Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (Famed/UFAL).

**José Geraldo Lopes Ramos**

Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS. Diretor da Faculdade de Medicina da UFRGS.

**José Maria Soares Júnior**

Professor Livre-docente Associado da Disciplina Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Vice-chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**José Mauro Madl**

Mestre, Doutor e Professor Titular de Tocoginecologia da Universidade de Caxias do Sul. Responsável pelo Ambulatório de Atendimento às Pacientes Portadoras de Patologias do Trofoblasto da Universidade de Caxias do Sul.

**Juliana Barros do Valle**

Médica Ginecologista e Obstetra. Mestranda em Saúde e Meio-ambiente pela Univille.

**Jullo Elito Junior**

Professor-associado Livre-docente do Departamento de Obstetrícia da Unifesp.

**Jurandyr Moreira de Andrade**

Professor Titular de Ginecologia da FMRP-USP.

**Karen Panisset**

Especialista em Ginecologia e Videoendoscopia Ginecológica pela Associação Médica Brasileira (AMB/Febrasgo). Mestre em Medicina pela UFRJ. Professora de Videolaparoscopia e Histeroscopia da Pós-graduação Lato Sensu do Centro Universitário Serra dos Órgãos (Unifeso). Professora do Curso Preparatório para Residência Médica MEDCURSO. Membro da Comissão Especializada



Profissional de Climatério da Febrasgo. Membro da Sociedade Brasileira de Videocirurgia (Sobracil).

**Karlina Tafner**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Médica-assistente Voluntária da Clínica de Reprodução Assistida da ISCMSP.

**Leila Katz**

Especialista em Tocoginecologia pelo IMIP. Mestre em Saúde Maternoinfantil pelo IMIP. Doutora em Tocoginecologia pela Unicamp.

**Luciano de Melo Pompel**

Doutor em Medicina pela FMUSP. Professor-auxiliar da Disciplina Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC.

**Luciano Marcondes Machado Nardozza**

Professor-associado Livre-docente do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp. Chefe do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp.

**Luiz Augusto Giordano**

Professor da Disciplina Ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).

**Luiz Carlos Zeferino**

Professor Titular em Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Diretor da Divisão de Oncologia Ginecológica e Mamária do Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/Unicamp.

**Luiz Henrique Gebrim**

Professor Livre-docente da Disciplina Mastologia da EPM-Unifesp. Diretor do Centro de Referência da Saúde da Mulher do Hospital Pérola Byington, SP.

**Manoel João Batista Castello Girão**

Professor Titular do Departamento de Ginecologia da EPM-Unifesp.

**Marair Gracio Ferreira Sartori**

Professora-assistente Livre-docente do Departamento de Ginecologia da EPM-Unifesp. Chefe da Disciplina Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia da EPM-Unifesp. Chefe da Enfermaria de Ginecologia do Hospital São Paulo da Sociedade Paulista para Desenvolvimento da Medicina (SPDM-Unifesp).

**Marcelo Burlá**

Mestre em Ciências Médicas pela UERJ. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Habilitação em Ultrassonografia pela Febrasgo. Professor de Obstetrícia da UFF. Presidente da Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Estado do Rio de Janeiro.

**Marcelo Luls Stelner**

Doutor em Ginecologia pela Unesp. Professor Doutor Afiliado da Disciplina Ginecologia na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

**Marcelo Marquardt**

Pós-graduado em Direito Processual Civil pela UFSC. Advogado Atuante na Área do Direito Médico.

**Marcelo Zugaib**

Professor Titular da Disciplina Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**Márcia Barbieri**

Professora-associada do Departamento de Enfermagem na Saúde da Mulher da EPM-Unifesp.

**Márcia Maria Auxiliadora de Aquino**

Mestre e Doutora em Tocoginecologia pela Unicamp. Docente do Curso de Medicina da Unicid. Diretora de Divisão Médica do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros.

**Márcia Salvador Géo**

Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia com Área de Atuação em Urodinâmica e Uretrocistoscopia pela Febrasgo. Coordenadora do UromaterER – Serviço de Disfunções do Assoalho Pélvico da Rede Mater Dei de Saúde. Fellow de Uroginecologia no Serviço do Prof. Stuart Stanton, St George's Hospital, Londres.

**Marcos de Lorenzo Messina**

Mestre e Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico-assistente da Disciplina Ginecologia do HC-FMUSP.

**Maria Cândia P. Baracat**

Pós-graduanda do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**Maria Rita de Figueiredo Lemos Bortolotto**

Doutora pela Faculdade de Medicina da USP. Diretora Técnica da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

**Maria Rita de Souza Mesquita**

Mestre e Doutora pelo Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp. Médica Técnico-administrativa Concursada pela Unifesp nas Áreas de Atuação Assistencial no Centro Obstétrico e Pré-natal de Nefropatias e Hipertensão na Gestação/Hospital São Paulo – Unifesp. Membro da Diretoria da Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (Sogesp) – Gestões 2010/2011, 2012/2013 e 2014/2015.

**Marina Damasceno Leite de Carvalho Quelroz**

Residente em Ginecologia e Obstetrícia no IMIP.

**Mario Cavagna**

Professor Livre-docente de Ginecologia e Fisiopatologia da Reprodução pela Unesp. Diretor da Divisão de Reprodução Humana do Centro de Referência da Saúde da Mulher do Hospital Pérola Byington, SP. Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (2015–2016).

**Mário Dias Corrêa Júnior**

Mestre e Doutor em Obstetrícia pela UFMG. Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenador Clínico da Maternidade do HC-UFMG.

**Mario Gáspare Giordano**

Professor Titular Emérito da Disciplina Ginecologia na Unirio.

**Mario Vicente Giordano**

Professor da Disciplina Ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Unirio. Professor da Disciplina Ginecologia-Saúde da Mulher I da Universidade Estácio de Sá.

**Marta Curado Carvalho Franco Flnotti**

Doutora em Medicina, na Área de Pesquisa Clínica com Fármacos pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Professora Adjunta da Disciplina Ginecologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFG. Presidente da Comissão Nacional Especializada em Anticoncepção da Febrasgo. Chefe do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica do HC-UFG/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

**Maurício Gullherme Campos Viggiano**

Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFG. Coordenador do Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) de Goiânia-GO. Diretor-geral do Hospital e Maternidade D. Iris.

**Mylene Martins Lavado**

Ginecologista e Obstetra. Mestre em Saúde. Coordenadora da Disciplina Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí. Médica-coordenadora do Pré-natal de Alto Risco do Município de Itajaí. Preceptora da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen.

**Neila Maria de Góis Speck**

Mestre e Doutora em Ciências pela EPM-Unifesp. Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia da EPM-Unifesp.

**Nelson Sass**

Professor-associado Livre-docente do Departamento de Obstetrícia da EPM-  
-Unifesp. Professor Adjunto da Disciplina Ginecologia e Obstetrícia da Uni-  
versidade de Mogi das Cruzes (SP). Chefe de Clínica Obstétrica da Maternidade  
Escola de Vila Nova Cachoeirinha (Secretaria Municipal da Saúde – Municí-  
pio de São Paulo). Membro do International Council e do Comitê Executivo  
da ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy).

**Newton Eduardo Busso**

Doutor em Medicina. Professor-assistente de Ginecologia e Obstetrícia da  
FCMSCSP. Chefe da Clínica de Reprodução Assistida do Departamento de Obs-  
tetrícia e Ginecologia da Santa Casa de São Paulo. Diretor do Projeto ALFA. Vice-  
-presidente da Associação Latino-americana de Medicina Reprodutiva (ALMER).

**Nilson Roberto de Melo**

Professor-associado da Disciplina Ginecologia da FMUSP.

**Olímpio Barbosa de Moraes Filho**

Doutor em Tocoginecologia pela Unicamp. Professor Adjunto da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (UPE). Gestor Executi-  
vo do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM). Vice-presi-  
dente da Febrasgo Nordeste. Conselheiro do Conselho Regional de Medicina  
de Pernambuco (CREMEPE).

**Olivia Lucia Nunes Costa**

Professora Titular Livre-docente do Departamento de Ginecologia, Obstetrí-  
cia e Reprodução Humana da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Coor-  
denadora do Centro de Referência em DTG da UFBA.

**Osmar Ferreira Rangel Neto**

Médico Tocoginecologia. Especialista em Oncologia Pélvica e Ginecológica. Pós-graduando em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

**Patrícia de Moraes de Zorzi**

Médica pela Universidade de Caxias do Sul. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no HCPA. Mestranda no HCPA.

**Patricia Pereira dos Santos Melli**

Médica-assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

**Paula Andrea Navarro**

Professora-associada do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. Diretora do Laboratório de Reprodução Assistida do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

**Paula Trovão de Sá**

Graduanda da UFF. Internato Eletivo da Disciplina Obstetrícia na UFF.

**Paulo Ayroza Ribeiro**

Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Ginecologia e da Clínica de Ginecologia Cirúrgica do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da ISCMSP.

**Paulo Roberto Dutra Leão**

Professor Adjunto de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Professor de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade



de Cuiabá (UNIC). Professor de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal (Facimed). Vice-presidente da Febrasgo – Região Centro-Oeste. Membro da Academia de Medicina de Mato Grosso.

**Rachel Silvano Brandão Corrêa Lima**

Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Área de Atuação em Urodinâmica e Uretrocistoscopia pela Febrasgo. Fellow de Uroginecologia no Serviço do Professor Stuart Stanton, St George's Hospital, Londres. Membro da Uromater.

**Rafaela Alkmin da Costa**

Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica-assistente da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

**Reginaldo Guedes Coelho Lopes**

Doutor em Ginecologia pela EPM-Unifesp. Diretor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

**Renato Ajeje**

Mestre em Obstetrícia pela EPM-Unifesp. Membro da Comissão de Avaliação Profissional (CAP) da Febrasgo.

**Renato Augusto Moreira de Sá**

Mestre em Clínica Obstétrica pela UFRJ. Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela UFMG. Professor-associado de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFF. Pesquisador em Medicina Fetal do Departamento de Pesquisa Clínica do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz. Presidente da Comissão Especializada em Medicina Fetal da Febrasgo.

**Renato Passini Júnior**

Professor-associado do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

**Rlevarnl de Sousa Damlão**

Mestre em Ciências da Saúde pelo Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO). Professor-assistente da UFPB. Fellow do Harris Birthright for Fetal Medicine, King's College Hospital, Londres.

**Rita Maira Zanine**

Doutora. Professora-associada do Departamento de Tocoginecologia da UFPR.

**Rívla Mara Lamalta**

Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG. Coordenadora do Serviço de Reprodução Humana da Rede Materdei de Saúde.

**Rodolfo Strufaldi**

Mestre e Doutor em Ginecologia. Coordenador Médico do CAISM da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Professor-afiliado Doutor da Disciplina Ginecologia da FMABC.

**Rogérlo Bonassi Machado**

Doutor pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da Disciplina Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).

**Roseli Mieke Yamamoto Nomura**

Professora Adjunta do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp. Professora Livre-docente Associada da FMUSP.

**Rosiane Mattar**

Professora Livre-docente do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp.  
Presidente da Comissão de Gestão de Alto Risco da Febrasgo.

**Rossana Pulcinell Vieira Francisco**

Professora-associada do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

**Rubens Paulo Gonçalves Filho**

Mestre em Genética e Reprodução Humana pela FMABC.

**Rui Alberto Ferrlani**

Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. Chefe do Setor de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

**Sandra Maria Garcia de Almeida**

Professora Responsável pela Disciplina Ginecologia na Unirio.

**Sebastião Freitas de Medeiros**

PhD em Reprodução Humana pela Universidade de Adelaide, Austrália. Professor-associado da Faculdade de Medicina da UFMT.

**Sérgio Martins-Costa**

Professor-associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA.

**Silvana Maria Quintana**

Professora-associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

**Silvio Silva Fernandes**

Professor Titular de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Professor da Disciplina Ginecologia na Universidade Estácio de Sá. Chefe do Serviço de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia do Rio de Janeiro (SGORI). Presidente do Conselho Fiscal da Febrasgo. Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgias.

**Sue Yazaki Sun**

Mestre e Doutora pelo Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp. Pós-doutora pela Harvard Medical School. Professora Adjunta do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp. Coordenadora do Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital São Paulo.

**Tábata Zumpano Dias**

Especialista em Tocoginecologia pela Febrasgo. Doutoranda em Tocoginecologia pela FCM-Unicamp. Médica-assistente da Divisão de Obstetrícia do CAISM/Unicamp. Obstetra do Pré-natal de Alto Risco da Prefeitura Municipal de Campinas.

**Tatiana Assunção Zaccara**

Médica-assistente da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

**Thais Villela Peterson**

Assistente do Setor de Uroginecologia da Clínica Ginecológica do HC-FMUSP.

**Wagner Horst**

Médico Ginecologista e Obstetra.

**Wellington de Paula Martins**

Professor-associado do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

**Yuri Túllo Dantas Andrez Nobre**

Doutor em Ciências pela EPM-Unifesp. Médico-assistente da Disciplina Urologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP.

# Sumário

Apresentação ..... XXXVIII

**Parte 1 – Ginecologia**

1 Rotinas pré e pós-operatórias nas cirurgias ginecológicas .....3

2 Propedêutica no climatério .....21

3 Propedêutica em mastologia.....28

4 Infertilidade – propedêutica do casal infértil ..... 43

5 Propedêutica da incontinência urinária ..... 70

6 Dor abdominal aguda na mulher .....81

7 Dor pélvica crônica.....110

8 Dismenorreia..... 128

9 Doenças sexualmente transmissíveis ..... 140

10 Doença inflamatória pélvica..... 158

11 Lesões precursoras do câncer de endométrio ..... 181

12 Lesões precursoras do câncer do colo de útero..... 195

13 Lesões precursoras do câncer de vulva e vagina ..... 216

14 Leiomioma uterino ..... 230

15	Tumores benignos do ovário .....	247
16	Endometriose .....	274
17	Tumores benignos da mama .....	297
18	Sangramento uterino anormal.....	312
19	Síndromes hiperandrogênicas .....	334
20	Síndrome dos ovários policísticos .....	350
21	Síndrome pré-menstrual/distúrbio disfórico pré-menstrual .....	367
22	Hiperprolactinemia .....	377
23	Amenorreias .....	395
24	Puberdade precoce – diagnóstico .....	419
25	Puberdade precoce – tratamento.....	435
26	Indução da ovulação .....	450
27	Infecção urinária na mulher.....	462
28	Tratamento da incontinência urinária .....	472
29	Síndrome da bexiga dolorosa.....	487
30	Prolapso genital .....	496
31	Terapia hormonal no climatério .....	514
32	Manejo não hormonal dos fogachos no climatério.....	533
33	Osteoporose pós-menopáusica .....	543
34	Conduta farmacológica na osteoporose.....	578
35	Perda gestacional de repetição .....	593
36	Videolaparoscopia.....	618
37	Anticoncepção na adolescência.....	639
38	Contracepção em situações especiais .....	651
39	Câncer de colo uterino: diagnóstico e tratamento .....	677
40	Câncer do corpo uterino: diagnóstico e tratamento .....	701
41	Tumores malignos de ovário .....	715
42	Câncer de mama.....	741

## Parte 2 – Obstetrícia

43	Assistência pré-natal baseada em evidências.....	769
44	O aborto na legislação brasileira.....	786
45	Aspectos éticos e legais em reprodução humana.....	804
46	Hiperêmese gravídica.....	821
47	Ultrassonografia no primeiro trimestre .....	831
48	Hemorragias no primeiro trimestre da gravidez.....	851
49	Gravidez ectópica .....	887
50	Doença trofoblástica gestacional.....	907
51	Infecções na gestação.....	943
52	HIV/aids e gravidez.....	963
53	Rotura prematura de membranas – termo e pré-termo .....	1013
54	Corioamnionite.....	1029
55	Infecção urinária e gestação.....	1035
56	Infecção puerperal.....	1058
57	Abdome agudo em obstetrícia.....	1075
58	Trauma e gestação.....	1094
59	Urgências obstétricas .....	1111
60	Drogas e gestação .....	1127
61	Distúrbios do líquido amniótico.....	1152
62	Gestação gemelar .....	1170
63	Restrição do crescimento fetal.....	1182
64	Doença hemolítica perinatal.....	1197
65	Hidropisia fetal não imunológica.....	1217
66	Distocia e anormalidades do cordão umbilical .....	1249
67	Gestação prolongada .....	1256
68	Diabete e gestação.....	1267
69	Parto pré-termo .....	1279



70	Indução do parto.....	1298
71	Hipertensão arterial crônica .....	1311
72	Doença hipertensiva específica na gravidez.....	1322
73	Síndrome HELLP .....	1340
74	Eclâmpsia .....	1354
75	Descolamento prematuro da placenta .....	1367
76	Apresentações anômalas .....	1381
77	Avaliação da vitalidade fetal .....	1393
78	Assistência ao trabalho de parto (em apresentações cefálicas) .....	1406
79	Hemorragia pós-parto.....	1420
80	Coagulação intravascular disseminada e choque na gravidez .....	1445
81	Lacerações de trajeto e rotura uterina .....	1460
82	Tromboembolismo na gestação.....	1477
83	Patologia da lactação.....	1490
	Índice remissivo.....	1503

## Apresentação

A obra *Ginecologia e Obstetrícia Febrasgo para o médico residente* foi elaborada para oferecer aos médicos em formação e àqueles que adentram a especialidade conhecimentos baseados nas melhores evidências sobre grande parte do que constitui a prática do tocoginecologista.

O cuidado na elaboração dos conteúdos também incluiu a preocupação de apresentá-los de forma fácil, lógica e sintética.

O fato de a mulher, a partir da adolescência, ter no ginecologista-obstetra seu referencial como médico torna impositivo a esse especialista a percepção e o conhecimento sobre a promoção de saúde e a prevenção de doenças em sentido amplo. Devem-se utilizar intensivamente os parâmetros da clínica e do exame físico como instrumentos essenciais para a aplicação adequada, otimizada e eficaz das tecnologias disponíveis, bem como para permear a melhor relação médico-paciente.

Esta obra é fruto de uma visão holística sobre a mulher saudável que procura orientações de saúde; portanto, além da saúde reprodutiva. Considera-se tanto a mulher, e todos os processos fisiológicos a ela relacionados, que procura orientação, apoio, cuidado e segurança para bem exercer seu protago-

nismo na gestação e no parto como aquela afetada por doenças e que busca tratamento adequado em nível de excelência sob a perspectiva humanitária.

Grandes expoentes da literatura médico-científica colaboraram na elaboração deste livro, que se tornou possível pela força e a competência dr. Almir Antonio Urbanetz, Presidente da Comissão Nacional de Residência Médica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), para orquestrar essa tarefa hercúlea de fazer nascer e disponibilizar, não só para os residentes mas também para todos os tocoginecologistas, um instrumento síntese do exercício da especialidade.

Nosso entendimento é que esta obra é de grande valia e vai além do escopo da educação do médico especialista em formação por permitir a reciclagem dos especialistas da Febrasgo e servir de orientação para os médicos em geral.

O resultado será um só: proporcionar o atendimento mais qualificado às mulheres que demandam nossos cuidados.

**Etelvino de Souza Trindade**

*Presidente da Febrasgo*



# **PARTE 1** Ginecologia



# 1

## Rotinas pré e pós-operatórias nas cirurgias ginecológicas

SILVIO SILVA FERNANDES

ELIZABETH COSTA MARTINS

### **Introdução**

Os cuidados pré e pós-operatórios são tão importantes quanto a própria cirurgia. Começam pelo diagnóstico adequado e pela indicação precisa. A cirurgia tem de oferecer benefícios à paciente, e seus riscos têm de ser calculados e avaliados. Conhecer bem a história da paciente, seu histórico de doenças e seu estado clínico no momento certamente minimiza possíveis riscos transoperatórios. Estudar cada caso com cuidado facilita a execução do ato cirúrgico e pode evitar possíveis complicações. A tríade clássica da avaliação de paciente (anamnese, exame físico e exame complementar) também orienta as decisões médicas tanto no pré como no pós-operatório.

### **Cuidados pré-operatórios**

"Antes da realização de qualquer anestesia é indispensável conhecer, com a devida antecedência, as condições clínicas do paciente a ser submetido à mesma, cabendo ao anestesista decidir da conveniência ou não da prática do ato anestésico, de modo soberano e intransferível."<sup>1</sup>

Resolução n. 1.363/93 do Conselho Federal de Medicina, artigo 1º, inciso I.

Os pontos principais desses cuidados são:<sup>2</sup>

- análise do risco de morbidade do ato cirúrgico;
- planejamento cirúrgico;
- avaliação do perfil de saúde do paciente;
- planejamento da anestesia e dos cuidados transoperatórios;
- suporte psíquico ao paciente;
- preenchimento do consentimento informado e orientações sobre ele.

### **Anamnese**

A história médica detalhada da paciente é fundamental no planejamento cirúrgico e imprescindível na avaliação de suas expectativas e ansiedades com relação ao ato operatório.<sup>3</sup> A história ginecológica e obstétrica deve constar nesse relatório e ser a mais completa possível.

Histórias de cirurgias anteriores são muito importantes no planejamento. Deve-se pesquisar qual foi a anestesia utilizada, se ocorreu alguma intercorrência, como a paciente se sentiu, se teve reação a algum medicamento, qual a via de acesso, se aconteceu em urgência e avaliar o grau de aderências que podem ter sido criadas e estar modificando de alguma forma o campo operatório.<sup>4</sup>

História patológica regressa pode ditar possíveis comorbidades associadas. Alguns tópicos devem sempre ser lembrados, como:

- idade;
- alergias a medicações, substâncias antissépticas e látex;
- grau de nutrição;
- uso de medicamentos, particularmente diuréticos, anticoagulantes, antiarrítmicos, quimioterápicos, agentes imunossupressivos, esteroides e hormônios;



- risco de gravidez;
- vírus da imunodeficiência humana e história prévia de hepatite;
- alcoolismo e tabagismo;
- hábitos intestinais, alergias e medicações utilizadas;
- transfusões sanguíneas, distúrbios hemorrágicos, história de sangramentos de aspecto não habitual e risco de tromboembolismo;
- doenças sistêmicas, especialmente hipertensão, distúrbios endócrinos, doença vascular do colágeno, hepatopatia, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença vascular periférica;
- capacidade funcional (descoberta por meio de perguntas sobre as atividades do cotidiano);
- fatores de risco para cardiopatias.

Planejamento cirúrgico: grau de urgência e de risco do procedimento; escolher o local do procedimento (qualificação hospitalar), a disponibilidade de unidade de terapia intensiva (UTI), de suporte técnico de pessoal e de equipamentos, do tipo de anestesia, do tempo cirúrgico e da necessidade de transfusão.

Orientação ao paciente: dúvidas da paciente e de seus familiares com relação ao procedimento e seus riscos. É preciso que eles estejam cientes do risco e dos benefícios dos procedimentos, de que o risco cirúrgico não se limita ao transoperatório e de que, eventualmente, haverá necessidade de acompanhamento pós-operatório. Devem, ainda, estar de acordo com tudo isso, o que é expresso por meio do consentimento informado.

Registro de dados: os dados obtidos na avaliação clínica devem ser dados e registrados em documentos apropriados. Registrar também a evolução de todo o procedimento e do pré-operatório, além da descrição da cirurgia e do pós-operatório.

### Medicamentos de uso habitual

Alguns medicamentos devem ser suspensos no planejamento cirúrgico:<sup>5</sup>

- anticoagulantes orais: têm vida média prolongada e devem ser substituídos por heparina cerca de 5 dias antes. A heparina, por sua vez, deve ser suspensa 6 horas antes do procedimento cirúrgico e reiniciada 24 a 48 horas depois;
- antiaderentes plaquetários: ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser suspenso de 7 a 10 dias antes da intervenção, pois age na inativação da glicoxigenase;
- anti-inflamatórios não esteroides: afetam a função plaquetária e devem ser suspensos 24 a 48 horas antes da operação;
- antidepressivos: devem ser retirados 3 a 5 dias antes do ato operatório, principalmente os inibidores de monoaminoxidase (IMAO);
- hipoglicemiantes orais: devem ser substituídos por insulina regular ou NPH na véspera do ato cirúrgico, para controlar melhor a glicemia e evitar a hipoglicemia. Aqueles em uso de NPH devem receber apenas 1/3 a 1/2 da dose pela manhã do ato cirúrgico, seguida da infusão de soro glicosado a 5%;
- diuréticos inibidores da reabsorção do potássio.

### Dieta

O jejum é importante, porque a anestesia causa depressão do sistema nervoso central (SNC) e consequente relaxamento do esfíncteres, ocasionando o eventual regurgitamento do material gastrointestinal, que pode cair na árvore traqueobrônquica e causar pneumonia tóxica.

Quando a anestesia é geral, deve-se respeitar jejum mínimo de 8 horas para evitar estímulo à produção de secreção gástrica e possibilidade de broncoaspiração durante a indução anestésica ou a entubação traqueal. A

anestesia peridural tem menor risco de cursar com essa complicação, e o jejum não precisa ser tão rigoroso, mas pode haver necessidade da transformação daquelas em geral por alguma complicação ou dificuldade técnica, por isso recomenda-se fazer também restrição da dieta oral pelo mesmo período de 8 horas.

Em gestantes, obesas ou pacientes com grandes tumores intra-abdominais, os riscos de broncoaspiração são maiores, devendo-se, nesses casos, considerar um jejum de 12 horas.

### **Exame físico**

O exame físico pode ser guiado pela história da paciente. É útil durante a avaliação de risco perioperatório, deve ser o mais amplo possível e não pode ser limitado ao exame ginecológico. Deve ser realizado também para a avaliação clínica geral, do estado nutricional, cardiovascular, urinária e respiratória. Tem como objetivos identificar possíveis fatores de risco na cirurgia e sinalizar avaliações complementares não necessariamente ligadas à doença que motivou a indicação da cirurgia.

### **Exames laboratoriais**

Exames de rotina pré-operatória são realizados com a finalidade de identificar doença não detectada pelo exame clínico em pacientes assintomáticas e aparentemente saudáveis.<sup>6</sup>

Os exames complementares de rotina costumam ser:

#### **Sangue**

- Hemograma completo;
- contagem de plaquetas;
- grupo sanguíneo e fator RH;

- coagulograma, glicemia de jejum, ureia, creatinina, tempo e atividade da protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcialmente ativada (PTTa) e eletrólitos (sódio e potássio).

### Urina

- Urina parcial, urocultura com antibiograma.

### Eletrocardiograma e radiografia de tórax (PA e perfil)

Muitas publicações que abordam a avaliação do paciente cirúrgico enfocam a importância da anamnese na escolha dos exames complementares. Vários artigos questionam os pedidos usuais de exames, pois muitos deles são desnecessários.<sup>27</sup> Apesar da grande importância dada a eles, menos de 1% dos testes pré-operatórios modificam a conduta. Portanto, a solicitação de exames laboratoriais de "rotina" não deve ser estimulada, mas, sim, baseada em cada caso particularmente. Vários artigos fazem uma avaliação bastante crítica desses testes, trazendo dados interessantes, como o fato de apenas 0,1% dos valores de hemoglobina mudarem a conduta pré-operatória.<sup>8</sup>

Exames específicos ginecológicos são mandatórios na rotina pré-operatória, como o exame de colpocitológico recente.

A urografia excretora deve ser solicitada sempre que grandes tumores pélvicos, principalmente anexiais, puderem comprometer a localização dos ureteres e até englobá-los. A identificação prévia dos ureteres pode evitar lesões nessa estrutura durante o ato cirúrgico.

### Classificação do estado de saúde segundo a American Society of Anesthesiologists (ASA)<sup>9</sup>

Acrescentar a letra E a qualquer classe para cirurgias de emergência.

- ASA I: sem alterações fisiológicas ou orgânicas; o processo patológico responsável pela cirurgia não causa problemas sistêmicos.
- ASA II: alteração sistêmica leve ou moderada relacionada com doença cirúrgica ou enfermidade geral; nessa categoria, estão incluídos pacientes idosos saudáveis, paciente saudável com histórico de alergias, gestantes saudáveis e portadores de desordens controladas.
- ASA III: paciente com doença sistêmica, mas não incapacitante; devem-se evitar procedimentos complexos e longos e controlar rigorosamente a ansiedade; deve-se, também, trocar informações com o médico. Nesse caso, o tratamento eletivo não está contraindicado, mas há maior risco no atendimento; alguns exemplos clínicos são: pacientes com angina de peito estável, histórico de infarto do miocárdio há mais de 6 meses, sem sinais residuais, insuficiência cardíaca congestiva, DPOC, diabético bem controlado e insulínico dependente, asmáticos, com crise induzida por exercício físico.
- ASA IV: paciente com doença sistêmica severa com risco de vida; procedimento eletivo postergado, cuidados apenas de urgência e emergência para controle da dor ou infecção; tratamento em ambiente hospitalar; alguns exemplos clínicos são: paciente com histórico de infarto agudo do miocárdio e AVC a menos de seis meses, paciente com angina de peito instável, com crises repetitivas, diabéticos não controlados, insuficiência hepática, renal ou pulmonar avançada.
- ASA V: paciente moribundo que não se espera que sobreviva sem a operação. Alguns exemplos clínicos são: paciente com doença renal ou hepática em estágio final, câncer terminal, paciente com sangramento interno incontrolável.
- ASA VI: paciente com morte cerebral declarada, cujos órgãos estão sendo removidos com propósito de doação.

Pacientes aptos para tratamento cirúrgico – ASA I, ASA II (indicação mais precisa para cada caso), ASA III e, possivelmente, ASA IV.

### Risco de morte

- ASA I e II – menor que 1%;
- ASA III – entre 1,8 e 4,3%;
- ASA IV – entre 7,8 e 23%;
- ASA V – entre 9,4 e 51%;
- ASA VI – não se aplica.

### Tricotomia

A retirada total dos pelos com lâmina está contraindicada pelo risco de lesões locais, o que aumenta o potencial de proliferação bacteriana e infecção. O que se recomenda é apenas aparar os pelos próximos à região da incisão cirúrgica. Quando se opta por retirada total dos pelos, ela deve ser realizada preferencialmente no centro cirúrgico para ser feita o mais próximo possível do ato cirúrgico, a fim de evitar possível processo infeccioso local.

### Preparo da pele

Recomenda-se à paciente que, na véspera, tome banho com especial atenção à higiene no local da cirurgia, de preferência usando substâncias degermantes antissépticas. No dia da cirurgia, antes de ser encaminhada ao centro cirúrgico, caso possível, a paciente toma outro banho também com esses cuidados especiais. Os cuidados com a pele no centro cirúrgico seguem a rotina de degermação com soluções antissépticas de polivinil-pirrolidona-iodo ou clorexidina e, em seguida, procede-se à antissepsia propriamente dita com soluções alcoólicas daqueles mesmos agentes.

**Preparo do trato intestinal (lavagem intestinal e/ou uso de laxantes)**

A lavagem intestinal se faz necessária em cirurgias nas quais pode haver manipulação e/ou lesão de cólon. As cirurgias ginecológicas pélvicas podem estar neste grupo; principalmente em grandes tumores. O esvaziamento do cólon também deve ser realizado em pacientes constipadas (em especial nas idosas), pela possibilidade de cursarem com fecaloma no pós-operatório, em consequência da paralisia intestinal fisiológica nesse período.

O esvaziamento simples pode ser conseguido com enema glicerinado ou enemas de fosfato de sódio, algumas horas antes.<sup>4</sup>

**Consentimento informado**

O consentimento informado é um elemento característico do atual exercício da medicina, não é apenas uma doutrina legal, mas um direito moral dos pacientes que gera obrigações morais para os médicos.

O consentimento informado têm como finalidade principal esclarecer ao paciente o seu diagnóstico, o prognóstico, os meios e as formas de tratamento disponíveis e seus riscos, para que diante dessas informações ele possa exercer a sua autonomia e tomar uma decisão livre sobre o procedimento a que será submetido. Atualmente, o documento vem sendo utilizado por uma prática conhecida como medicina defensiva, que busca utilizá-lo como meio de resguardar o cirurgião e o hospital de eventuais processos.<sup>10</sup>

A Comissão de Defesa Profissional da Febrasgo recomenda a realização do consentimento informado para todos os procedimentos cirúrgicos e disponibiliza modelos específicos para cada tipo de cirurgia ginecológica.<sup>11</sup>

**Pós-operatório**

O pós-operatório imediato é feito, na maioria das vezes, na sala de recuperação anestésica, onde normalmente o paciente permanece em observação com atenção cardiorrespiratória até ser liberado para o quarto.<sup>12</sup>

Alterações no ato cirúrgico geram respostas orgânicas. Dor, jejum, perda sanguínea, redução da perfusão tissular pela lesão cirúrgica e distúrbios funcionais de órgãos vitais geram essas alterações no organismo. Todas essas injúrias levam à ativação da resposta orgânica ao trauma cirúrgico. Vários mecanismos acontecem nessa resposta, como:

- redistribuição do fluxo sanguíneo no organismo;
- ativação dos mecanismos de coagulação e suas cadeias específicas;
- desvio de líquidos do espaço extravascular para o intravascular, redistribuindo líquidos;
- manutenção do equilíbrio acidobásico e eletrolítico (equilíbrio hidroeletrolítico);
- produção de macrófagos e de linfócitos T em resposta imunológica;
- mobilização de leucócitos;
- aumento do débito cardíaco.

### Exame clínico no pós-operatório<sup>5</sup>

Visando à análise geral do estado do paciente após o ato operatório, é preciso atentar-se ao seguintes aspectos:

- nível de consciência (resposta aos estímulos);
- estado hemodinâmico: pressão arterial (PA), pulso, pressão venosa central (PVC) e débito urinário;
- nível de hidratação;
- análise do volume, da cor e da densidade da urina;
- frequência respiratória e cardíaca;
- inspeção, palpação e ausculta abdominal;
- ferida operatória: inspeção, palpação;
- drenos: volume e aspecto das secreções;
- panturrilhas (pulso e edemas).



### Prescrição médica

Cuidados de maior atenção no pós-operatório: reposição hídrica e eletrolítica, analgesia, profilaxia da trombose venosa profunda, antibióticos e profilaxia da gastrite de estresse.

Cuidados gerais: dieta, sonda vesical, drenos, mobilização e respiração (quando houver restrição ao leito)/curativos.

### Dieta

A restauração da dieta no pós-operatório é fundamental para a melhora clínica. A maioria das pacientes está apta a ter o período de jejum sem sofrimento, apesar do catabolismo cirúrgico. A nutrição adequada mantém o metabolismo basal e ajuda a cicatrização da ferida operatória e o sistema imunológico.<sup>13</sup>

### Profilaxia da trombose venosa profunda (TVP)

A cirurgia pélvica pode ser indicação de profilaxia de tromboembolismo. A estase venosa é um dos maiores fatores de tromboembolismo. Durante o ato cirúrgico, o retorno venoso está diminuído em até 50% como o relaxamento muscular induzido pela anestesia, podendo permanecer por até 2 semanas.<sup>14</sup> A compressão prolongada da veia cava e a manipulação dos vasos pélvicos podem induzir a agregação plaquetária e a cascata de coagulação. O tempo cirúrgico e o sangramento volumoso estão ligados diretamente ao agravamento desses fatores.<sup>13,15</sup>

Deve-se redobrar a atenção às pacientes de risco, como obesas, com idade avançada, em uso de anticoncepcionais orais, em estágio avançado de câncer, com presença de varizes, antecedentes de trombose e estase em membros inferiores. A imobilidade pós-operatória e o estado de hipercoagulabilidade decorrentes da cirurgia podem ser desencadeadores da trombose.

As duas formas de tromboembolismo no pós-operatório são a TVP e a embolia pulmonar (EP).<sup>16</sup>

Os locais mais comuns de formação de trombos são as panturrilhas, de onde podem se desprender e causar embolia tardia, até depois de 7 dias de pós-operatório.

A profilaxia da TVP é a melhor prevenção da EP. Em doentes de baixo risco, recomendam-se meias elásticas e deambulação precoce.

Nos casos de risco moderado ou alto, está indicado o uso pré e pós-operatório de heparina profilática subcutânea 5.000 UI, a cada 12 horas ou a cada 8 horas ou de heparina de baixo peso molecular de 40 mg em dose única diária, que tem menor incidência de complicações hemorrágicas e de trombocitopenia relacionada à heparina.

Esses fármacos devem ser mantidos até a completa deambulação da paciente. Nessas pacientes, é importante também a utilização intraoperatória de compressão pneumática das panturrilhas.<sup>5</sup>

### Hidratação

Quando a hidratação cirúrgica visa ao aumento da volemia, deve-se pensar no uso do soro fisiológico, mais bem chamado de solução salina. Por se tratar de solução hipertônica, os rins, por sobrecarga de eletrólitos (sódio e cloro), não conseguem rapidamente secretar o que gera aumento de volemia. Quando se visa à reposição de perdas gastrointestinais e déficits de líquido extracelular, o mais recomendado para essa hidratação é o Ringer lactato.

Para compensar o hipermetabolismo no pós-operatório, a reposição com soro glicosado a 5% é mais recomendada por repor calorias com a glicose.

A reposição hídrica e eletrolítica no pós-operatório imediato é geralmente realizada pelo anestesista, visando à reposição de perdas transoperatórias e à reposição das necessidades básicas diárias. Essa reposição hídrica

visa a compensar as perdas diárias insensíveis de 1.200 mL/dia, que incluem perdas pulmonares (600 mL), cutâneas (400 mL) e do trato gastrointestinal (200 mL). Uma paciente jovem, sem comorbidades, que tenha reposição intraoperatória adequada, responde bem a 2.400 a 3.000 mL de uma solução de glicose e cristalóide balanceada nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Uma proposta rotineira é o uso de soro fisiológico a 0,9% com o volume de 1.500 mL e de soro glicosado a 5% no volume de 1.000 mL EV no gotejamento de 35 gotas/minuto.<sup>17</sup>

### Analgesia

Visando ao conforto da paciente, a analgesia pós-operatória é sempre recomendada. De acordo com a manipulação, o tempo cirúrgico e o grau de manipulação sabe-se que haverá um pós-operatório mais doloroso ou não. Nas primeiras 3 horas, as dores são mais intensas. Evitar quadros muito dolorosos é fundamental para o conforto da paciente, mas também é imprescindível para que ela possa deambular, expandir a caixa torácica, tossir para mobilizar possíveis secreções e, assim, minimizar riscos pós-operatórios. A analgesia não é apenas conforto; ela é necessária para a boa evolução no pós-operatório, evitando TVP.

Vários tratamentos são eficazes no pós-operatório, sendo os mais comumente usados:

- dipirona é um fármaco utilizado como analgésico e antitérmico. A dipirona sódica é 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfonato sódico. O mecanismo de ação da dipirona é via inibição da síntese de prostaglandina. A dipirona tem demonstrado inibir ciclo-oxigenase, síntese do tromboxano, agregação plaquetária induzida pelo ácido araquidônico e síntese total de prostaglandina E1 e E2. A ação da droga pode ser tanto central como periférica. Há evidências de que a ação

central da dipirona no hipotálamo reduz a febre. Atuando no SNC e periféricamente, inibe a ciclo-oxigenase, que é uma enzima fundamental para a produção de prostaglandinas, que por sua vez contribuem com o processo álgico (dor) e pirético (febre). Recomenda-se 1 grama EV, diluído em 20 mL de água destilada a cada 6 horas nas primeiras 24 a 48 horas, dependendo do porte cirúrgico;

- cetoprofeno é um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), com efeito analgésico, anti-inflamatório e antirreumático. Atua por inibição da produção de prostaglandinas e agregação plaquetária. Recomendam-se 100 mg diluídos em 100 mL de soro glicosado a 5% EV a cada 8 horas. Utilizar com parcimônia em pacientes idosos. Utilizar preferencialmente nas primeiras 24 horas do pós-cirúrgico;  
Ou
- ceterolaco 30 mg EV a cada 8 horas. Não utilizar por mais de 2 dias;  
Ou
- tenoxicam 20 a 40 mg EV, não ultrapassar 48 horas;
- cloridrato de tramadol é um agonista (substância que se liga a uma porção celular chamada receptor, simulando a ação de outra) que age nos receptores opioides do SNC, com efeito analgésico, aliviando a dor. A dose preconizada é de 50 mg via subcutânea ou intramuscular, a cada 8 horas. Efeitos colaterais: náuseas e/ou vômitos.

Em situações em que as dores no pós-operatório são muito intensas e não melhoraram com as opções farmacológicas citadas, pode-se usar morfina na dose de 5 mg intravenosa, a cada 4 horas. Deve-se ter atenção quando ela for utilizada junto com o anestésico usado no bloqueio (raqui ou peridural). Diante de efeitos colaterais decorrentes de sua utilização (náuseas e/ou vômitos, prurido, retenção urinária e depressão respiratória), deve-se

administrar o antagonista específico naloxona (diluir uma ampola em 10 mL de água destilada e prescrever 3 mL subcutânea, a cada 3 ou 4 horas). Em casos de depressão respiratória grave, usar uma ampola diluída em 10 mL de água destilada EV.

#### Controle de náuseas e/ou vômitos

Prescrever ondasetrona 4 ou 8 mg, EV, a cada 6 ou 8 horas. Além do controle das náuseas e/ou vômitos, auxilia no controle do prurido decorrente do uso da morfina junto com o anestésico no bloqueio. Não causa sedação. Outra opção é a metoclopramida, 10 mg, EV, a cada 6 ou 8 horas. Para efeitos: sedação intensa e reação extrapiramidal (sensibilidade dependente).

#### Proteção gástrica

Utilizar ranitidina 50 mg, EV, diluída em 10 mL de água destilada, a cada 8 horas. Outra opção é o omeprazol 40 mg, uma ampola EV, dose diária.

#### Antibioticoterapia profilática

O uso de antibiótico é consagrado como recurso terapêutico médico, porém muitas vezes não é bem utilizado. O uso de antimicrobianos no pré-operatório deve ser feito de modo que, no momento da incisão, o nível tissular do antibiótico esteja em seu limite que iniba as bactérias a serem alcançadas no antibiótico escolhido. O momento da administração é de fundamental importância, recomendando-se menos de 2 horas antes da incisão. Por essa razão, é fundamental que o anestesista administre o antimicrobiano profilático logo antes da indução anestésica, para garantir altos níveis tissulares no transoperatório.<sup>18,19</sup>

- a administração profilática de antibióticos visa a reduzir o risco de infecção pós-operatória da ferida cirúrgica;

- a dose única profilática administrada por via endovenosa deve ser prévia à incisão cirúrgica em pelo menos 30 minutos;
- escolher, entre os antimicrobianos eficazes, o menos tóxico e o mais barato. Como opção, há as cefalosporinas de 1ª geração contra germes aeróbicos; na infecção mista com presença de anaeróbicos (bacteroides) associar metronidazol;
- as cefalosporinas de 1ª geração são a opção mais utilizada por serem de amplo espectro, bactericidas, não induzem facilmente à resistência e apresentarem baixo custo. São administradas no pré-operatório, 30 a 60 minutos antes da incisão cirúrgica;
- recomendação: cefalozina 2 gramas dose única 30 minutos antes de iniciar o procedimento cirúrgico, no mais das vezes na indução anestésica. Em casos de cirurgias oncológicas e/ou tempo de duração superior a 3 horas. Sugere-se utilizar nas primeiras 24 horas 1 grama de cefazolina a cada 8 horas.

### Principais complicações no pós-operatório

- Choque hemorrágico;
- insuficiência respiratória;
- infecção no pós-operatório;
- íleo paralítico e obstrução intestinal.

### Considerações finais

Análise pré-operatória global da paciente é a chave para uma boa cirurgia. Quando são bem conhecidas, todas as variáveis que envolvem o paciente e sua cirurgia, as surpresas tornam-se mais raras. A boa anamnese e o exame físico são o que realmente ditam o estado da paciente, tendo em vista a controvérsia de pedir exames complementares, que geralmente só corroboram fatos já conhecidos com relação às comorbidades daquela paciente. Manter o

alerta no pós-operatório finaliza a segurança necessária no acompanhamento da paciente cirúrgica. Com a vida cada vez mais corrida, essas avaliações, tanto pré como pós-operatórias, são cada vez mais esquecidas pelo cirurgião, o que leva a riscos desnecessários. O consentimento pós-informado, parte dessa análise global, reitera a orientação a paciente, com toda a informação sobre sua cirurgia, assim como os possíveis riscos.

É importante lembrar que a função do cirurgião não acaba no final da cirurgia, mas envolve todo um acompanhamento pré e pós-cirúrgico com a paciente. Na alta hospitalar, devem-se prescrever medicações, no mais das vezes via oral, fornecer orientações quanto ao retorno, ablação de pontos, cuidados com a ferida cirúrgica, tempo de afastamento de atividades laborais e início das atividades sexuais. A paciente deve levar o laudo anatomo-patológico no retorno.

### Referências bibliográficas

1. Fernandes EO, Guerra EE, Pitrez FA, Fernandes FM, Rosito GB, Gonzales HE, et al. Avaliação pré-operatória e cuidados em cirurgias eletivas: recomendações baseadas em evidências. *Rev AMRIGS* 2010; 54: 240-58.
2. Giordano LA, Giordano MV, Giordano EB, Silva RO. Exames pré-operatórios nas cirurgias ginecológicas eletivas. *Femina* 2009; 37(11): 619-25.
3. Silva HC, Gonçalves RMGM. A consulta pré-operatória. Risco cirúrgico. *Rev HUPE* 2007; 6(2): 13-9.
4. Freitas F, Menke CH, Riviere W, Passos EP et al. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artmed; 2004.
5. Souza AG. Primeiro programa de auto-avaliação em cirurgia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. José Editora Diagraphic; 2010.
6. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Diretriz de avaliação pré-operatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(3 supl. 1): 1-6.
7. Garcia AP, Pastorio KA, Nunes RL, Locks GF, Almeida MCS. Indicação de exames pré-operatórios segundo critérios clínicos: necessidade de supervisão. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil, 2013, Disponível online 13 October 2.

8. Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory medicine. *Med Clin North Am* 2003;87(1):7-40.
9. ASA Physical Status Classification System *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2014; 64(1) 54-61. Disponível em: <http://www.asahq.org>.
10. Thebald IMM. A utilização do consentimento informado como termo de adesão. In: *Âmbito Jurídico*, Rio Grande, XV, n. 104, set 2012.
11. Febrasgo, Consentimento informado. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br>.
12. Santos ACP, Braga FSS, Braga AFA, Souza GA, Morais SS, Zeferino LC. Efeitos adversos no pós-operatório de cirurgias ginecológicas e mamárias. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(4): 203-7.
13. Frutose C. Cuidados pré-operatório e pós-operatório. Capítulo 53. 603-22.
14. Ospina C, Andrés J, Andrés C, Cerón LF, Machado AF, Valencia FA, et al. Tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados, estamos haciendo lo correcto? *Rev Méd Risaralda* 2013;19(1):41-49.
15. Duncan A, Horowitz IR, Kalassian K. Postanesthesia and postoperative care. In: Rock JA, Jones HW, eds. *Tenets's. Operative gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2008. p.133.
16. Piazza MJ, Teixeira AC. Rotinas clínicas e cirúrgicas em ginecologia. *Revinter*, 2012;169-95.
17. [http://www.meac.ufc.br/arquivos/biblioteca\\_cientifica/File/PROTOCOLOS%20GINECOLOGIA/prescricao.pdf](http://www.meac.ufc.br/arquivos/biblioteca_cientifica/File/PROTOCOLOS%20GINECOLOGIA/prescricao.pdf).
18. Dias MGS, Freitas M, Dalben CL. Protocolo de antibioticoprofilaxia no paciente cirúrgico. 2014. Hospital Sírio-Libanês. CCIH Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Sírio-Libanês.
19. Hospital Sírio-Libanês (Org.). CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar - Manual de Recomendações: prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde. Ano 2014. 4.ed. Acessado em: abril/2015.



# 2

## Propedêutica no climatério

ROGÉRIO BONASSI MACHADO

### **Diagnóstico do climatério**

O diagnóstico do climatério é essencialmente clínico. No Brasil, a menopausa ocorre, em média, aos 51 anos de idade.<sup>1</sup> Sendo assim, mulheres nessa faixa etária ou acima dela, com período de amenorreia maior que 1 ano, seguramente enquadram-se no diagnóstico de climatério pós-menopáusico. As ondas de calor ou fogachos, que são a sintomatologia mais característica do período, ocorrem em cerca de 75% das mulheres, podendo ocorrer mesmo antes da menopausa.<sup>2</sup> Nessa situação, caracterizam prova inequívoca do hipopoestrogenismo, dispensando exames complementares para caracterização da falência ovariana.

As ondas de calor típicas correspondem a episódios repentinos de calor que se iniciam no tórax, com sentido ascendente, rapidamente atingindo pescoço e face, acompanhados de rubor e seguidos por sudorese. Ocorrem principalmente no período noturno e têm duração variável de, em média, 1 minuto.

Sintomas psíquicos, como depressão, irritabilidade e episódios de cefaleia também podem estar presentes, assim como são comuns as queixas de disfunções sexuais, muitas vezes associadas à atrofia urogenital. Seus sintomas e seus sinais, ao contrário da sintomatologia vasomotora, têm manifestação mais tardia, com incidência variável, acometendo de 15 a 38% das mulheres com mais de 55 anos de idade.<sup>3</sup> Assim, queixas de secura vaginal, dispareunia, poliúria, urgência e incontinência urinária, além de episódios de infecções urinárias, são comumente relatadas, constituindo situação duradoura que é responsável por prejuízo relevante na qualidade de vida das pacientes acometidas.

No entanto, a procura por atendimento no período que antecede a menopausa, a perimenopausa, tem aumentado consideravelmente nos últimos anos e já denota alterações na função ovariana. A presença de irregularidade menstrual nessa fase é característica. A princípio, os ciclos menstruais são encurtados, mas tendem a alongar-se progressivamente, como resultado da anovulação persistente. Quando associada a ondas de calor e a outros sinais da síndrome menopausal, não há dificuldades diagnósticas. Entretanto, quando somente irregularidades menstruais são encontradas, devem-se considerar outros fatores que podem causar dúvida diagnóstica. Para tanto, pode-se prescindir da dosagem do hormônio folículoestimulante (FSH). Níveis de FSH acima de 30 mU/mL são indicativos de falência ovariana. Outras situações em que essa dosagem é necessária incluem mulheres com suspeita de falência ovariana precoce, oligossintomáticas submetidas à histerectomia, pacientes com irregularidade menstrual e usuárias de contraceptivos hormonais combinados na perimenopausa.

### **Exames complementares empregados no climatério**

Os exames complementares devem ser realizados a partir da orientação clínica. A propedêutica complementar refere-se ao rastreamento das doenças

crônicas – cardiovasculares, diabetes melito e osteoporose pós-menopáusia – e ao rastreamento do câncer. A Tabela 1 apresenta a rotina de exames utilizada na maioria dos serviços de atendimento à mulher climatérica.

TABELA 1 Exames complementares

A. Exames laboratoriais	B. Colpocitologia oncológica
• Obrigatórios	C. Mamografia
Tri lipídicos, colesterol total e frações, glicemia de jejum	D. Ultrassonografia transvaginal
• Facultativos (a critério clínico), FSH, TSH, etc.	E. Densitometria óssea*

FSH: hormônio folículoestimulante; TSH: hormônio tireoestimulante.

\* Em locais em que o exame esteja disponível ou a critério clínico.

As doenças cardiovasculares (DCV) ocupam lugar de destaque, uma vez que são a principal causa de mortalidade em ambos os sexos.<sup>4</sup> Na seleção de pacientes de risco, utilizam-se critérios clínicos<sup>4</sup> e laboratoriais, incluindo a dosagem dos lipídeos séricos. A presença de fatores de risco clássicos, como hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes melito, obesidade, tabagismo e antecedente familiar de DCV, é rotineiramente pesquisada. Os distúrbios do metabolismo glicídico também associam-se às DCV e pela incidência coincidente com a faixa etária das mulheres climatéricas devem ser obrigatoriamente pesquisados, por meio da realização da glicemia de jejum.

A identificação das pacientes de risco para osteoporose é também considerada fundamental na assistência à mulher climatérica. A densitometria óssea é o exame de referência para o diagnóstico da osteoporose e deve ser solicitada de acordo com a análise dos fatores de risco individuais. Os principais fatores de risco, bem como as recomendações do Consenso Brasileiro de Osteoporose (2002),<sup>5</sup> estão delineados nas Tabelas 2 e 3.

**TABELA 2** Fatores de risco para osteoporose

Maiores	Menores
Sexo feminino	Amenorrelas
Baixa DMO	Hipogonadismo em homens
Fratura prévia	IMC < 19 kg/m²
Etnia asiática/caucasiana	Tabagismo
Idade avançada	Alcoolismo
História materna de fratura de quadril e/ou osteoporose	Sedentarismo
Menopausa precoce	Drogas: heparina, varfarina, anticonvulsivantes, lítio e metotrexato
Corticoterapia	Imobilização prolongada
	Dieta pobre em cálcio
	Doenças que induzem perda de massa óssea

DMO: densitometria óssea; IMC: índice de massa corpórea.

**TABELA 3** Indicações para a solicitação da densitometria óssea

Osteoporose – diagnóstico
Mulheres
• Acima de 65 anos
• Deficiência estrogênica com menos de 45 anos
• Peri e pós-menopausa (1 FR maior ou 2 FR menores)
• Amenorrela há mais de 1 ano
• IMC < 19 kg/m²
Antecedente de fratura por trauma mínimo
Evidências radiográficas de fratura vertebral/osteopenia
Homens acima de 70 anos de idade
Perda de estatura (< 2,5 cm)/hipercifose torácica
Doenças ou medicações associadas à perda óssea
Monitoramento da densidade mineral óssea

FR: fator de risco; IMC: índice de massa corpórea.

Fonte: Consenso Brasileiro de Osteoporose, 2002.<sup>5</sup>

O risco para a maioria das neoplasias malignas aumenta com a idade, sendo que cerca de 50% dos casos de câncer acometem os 11% da população acima dos 65 anos de idade.<sup>6</sup> O roteiro de rastreamento básico, bastante familiar ao ginecologista, inclui o rastreamento do câncer de mama, da vulva e vagina, do colo uterino, do endométrio, dos ovários, do cólon e dos pulmões. No caso do primeiro, realiza-se, além do exame clínico, a mamografia. A análise mamográfica inicia-se aos 40 anos de idade e é realizada em intervalos regulares de 1 ou 2 anos, sendo anual após os 50 anos.<sup>7</sup>

Com o propósito de rastreamento dos estados hiperplásicos do endométrio, e na avaliação prévia ao tratamento hormonal em pacientes climatéricas, utiliza-se preferencialmente a ultrassonografia transvaginal.

Os resultados de vários estudos mostram que as hiperplasias endometriais podem ser excluídas na presença de espessura endometrial abaixo de 5 mm.<sup>8</sup> Quando a espessura endometrial, medida pela ultrassonografia transvaginal, atinge mais que 5 mm, impõe-se a investigação histológica da cavidade endometrial por histeroscopia, biópsia ou curetagem. Nas pacientes na vigência de terapia hormonal, aceita-se espessura endometrial entre 8 e 10 mm como dentro da normalidade.

O câncer ovariano apresenta grande dificuldade diagnóstica. A avaliação ultrassonográfica é ainda o melhor método para rastreamento, uma vez que no período menopáusico os ovários apresentam volumes diminutos, nem sempre visualizados na realização da ultrassonografia.<sup>9</sup> Assim, aumento no volume ovariano associado às alterações na textura das gônadas representa indicativo de investigação precoce.

O toque retal e o raio X de tórax complementam, respectivamente, o rastreamento do câncer de cólon e pulmão, que também têm incidência crescente entre as mulheres no período climatérico.

### Considerações finais

A abordagem propedêutica da mulher climatérica deve priorizar os elementos clínicos e a análise criteriosa dos fatores de risco individuais. O diagnóstico do climatério é essencialmente clínico e dispensa confirmação laboratorial, com exceção de situações em que há dúvida diagnóstica, quando a dosagem do FSH é suficiente para atestar o hipoestrogenismo. Os exames laboratoriais indicados incluem as avaliações mamográfica e ultrassonográfica transvaginal, além de perfil lipídico e glicemia de jejum. A densitometria óssea pode ser solicitada particularmente na presença de fatores de risco para osteoporose. A propedêutica específica para a detecção precoce de tumores do trato genital, como colo uterino, segue a rotina ginecológica clássica. Existem controvérsias na utilização da ultrassonografia rotineira para a detecção do câncer ovariano. Outros exames laboratoriais devem ser dirigidos à presença de hipóteses clínicas ou fatores de risco individuais.

### Referências bibliográficas

1. Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LH, Osís MJ, Hardy E. Age at natural menopause among Brazilian women: results from a population-based survey. *Cad Saúde Pública* 2003;19(1):17-25.
2. Ravnkar V. Physiology and treatment of hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990;75:35-75.
3. Mishra GD, Dobson AJ. Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study. *Menopause* 2012;19(5):549-55.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al, from American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(3):399-410.
5. Pinto Neto AM, Soares A, Urbanetz Almir, Souza ACA, Ferrari AEM, Amaral B et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. *Rev Bras Reumatol* 2002;42(6):342-54.
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA;2014. 124p.

7. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001877.
8. Dueholm M, Marinovskij E, Hansen ES, Møller C, Ørtoft G. Diagnostic methods for fast-track identification of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness greater than 5 mm. *Menopause* 2014. [E-pub no prelo]
9. Barroillet L, Vignon A, Shipp T, Muto M, Benacerraf B. Sonographic predictors of ovarian malignancy. *J Clin Ultrasound* 2013;41(5):269-74.

# 3

## Propedêutica em mastologia

LUIZ HENRIQUE GEBRIM

### Introdução

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras desde 1980, apresentando curva ascendente com tendência à estabilização nos últimos anos. Dados estimados pelo Ministério da Saúde do Brasil para 2015 mostraram que o câncer de mama é o primeiro em incidência, antecedendo o de pele, com uma taxa de 36,5 por 100 mil mulheres ou 53.650 casos novos neste ano.<sup>1</sup>

As etapas da carcinogênese são complexas e iniciam-se logo após a adolescência. São vários os estudos epidemiológicos realizados com o intuito de identificar eventuais fatores que possam explicar a maior incidência nas mulheres ocidentais. O sedentarismo parece ser um importante fator que aumentaria essas etapas.

A prevenção primária, embora complexa, é factível com atividade física regular (30 min/dia) que reduz entre 15 e 30% o risco de câncer de mama. Os estudos sugerem maior efeito benéfico em mulheres com idade inferior a



40 anos, possivelmente por redução da atividade estrogênica.<sup>2</sup> Outra forma efetiva é a quimioprevenção com tamoxifeno para as mulheres que apresentam risco elevado. A prevenção secundária engloba a detecção precoce com conscientização da paciente, o exame físico realizado por profissional capacitado (palpação) e o rastreamento mamográfico. O câncer de mama é definido como precoce quando diagnosticado nos estádios clínicos *in situ*, I e IIA, podendo ser tratado com a conservação da mama e cura em mais de 80% dos casos. Apesar das controvérsias sobre o impacto que cada um deles exerce sobre as taxas de mortalidade, existem benefícios em relação à sobrevivência, aos tratamentos menos mutiladores e à melhor qualidade de vida.

**Importância do autoexame**

Considerando-se que a incidência do carcinoma mamário é desprezível nas 2 primeiras décadas de vida, recomenda-se que o exame seja realizado por todas as mulheres a partir dos 20 anos de idade (Figura 1).

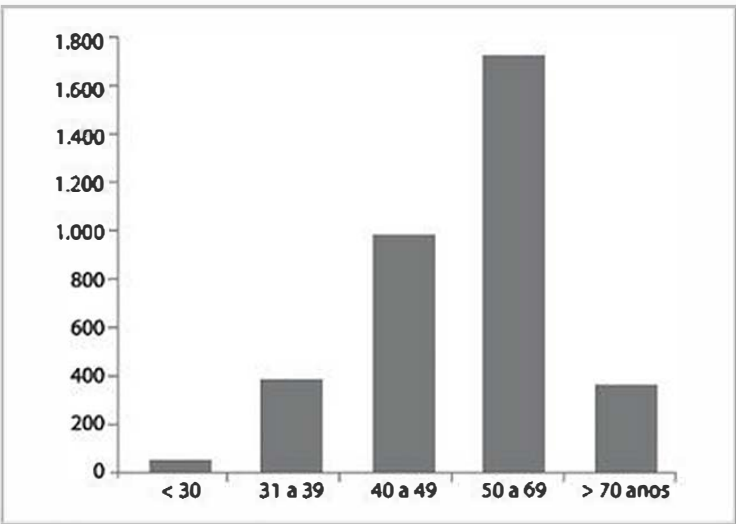


FIGURA 1 Idade das pacientes com câncer de mama tratadas no Hospital Pérola Byington (SP) no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 (n = 3.566).

A periodicidade deve ser a cada 1 ou 2 meses, 4 a 6 dias após o término do fluxo menstrual. Trata-se de método que deve ser incentivado principalmente em países ou populações em que predominam as formas avançadas da doença, por não disporem de acesso à consulta com exame clínico rotineiro das mamas em unidades básicas de saúde, nem programas de rastreamento mamográfico. Ressalte-se que, no Brasil, 70% dos casos diagnosticados são de tumores maiores que 2 cm identificados pela própria paciente. Nas mulheres com acesso ao rastreamento mamográfico e ao exame médico semestral das mamas, o autoexame é pouco efetivo. O custo é desprezível, sendo parte da conscientização feminina sobre a importância do câncer de mama.

### **Exame físico**

Consiste em inspeção (de simetria, integridade da pele, retrações ou hiperemia), palpação e expressão da papila (somente se houver queixa de fluxo papilar espontâneo). Deve ser realizado a cada 6 meses por ginecologista ou clínico geral. Trata-se de importante método propedêutico para diagnóstico e defesa profissional em caso de contestação judicial, pois 10% dos carcinomas de mama não são rastreáveis pelos métodos de imagem e dependem das alterações clínicas para a indicação de biópsia. Sua eficácia depende da qualidade com a qual é realizado, mesmo se for feito por técnico em saúde. O exame clínico da mama é acessível a menor número de mulheres, uma vez que necessita de profissionais treinados. Esse exame pode detectar nódulos com até 1 cm de diâmetro ou alterações cutâneas sutis, principalmente em mulheres mais jovens ou nas demais com mamas radiologicamente densas nas quais a mamografia (MMG) tem menor acurácia. Embora o diagnóstico clínico (nódulo palpável) nem sempre seja precoce, o tratamento rápido (em um período de 30 dias) impede a progressão para as formas avançadas da doença com aumento expressivo da sobrevida das pacientes. No período

de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, foram tratadas no Hospital Pérola Byington (SP) 3.566 pacientes com câncer de mama. O tempo médio entre diagnóstico e início de tratamento foi de 32 dias.

A distribuição relativa ao estadiamento cirúrgico das pacientes revelou 289 casos (8,1%) de pacientes com tumores *in situ*, 614 (17,2%) no estágio I, 1.538 (43,1%) no II, 1.019 (28,6%) no III e apenas 106 (3%) no estágio IV (Figura 2). Os dados do Hospital Pérola Byington mostram um predomínio de tumores palpáveis nos estádios I e II e 8,1% nas formas *in situ*, decorrentes do rastreamento oportunístico realizado no Estado de São Paulo.

Estudos de detecção precoce utilizando apenas a palpação das mamas, realizados em países que não fazem o rastreamento mamográfico, mostram uma redução significativa de casos avançados (*downstage*) com consequente redução de mortalidade. Ressalte-se que os casos de suspeita clínica de malignidade devem ser encaminhados diretamente para elucidação diagnóstica

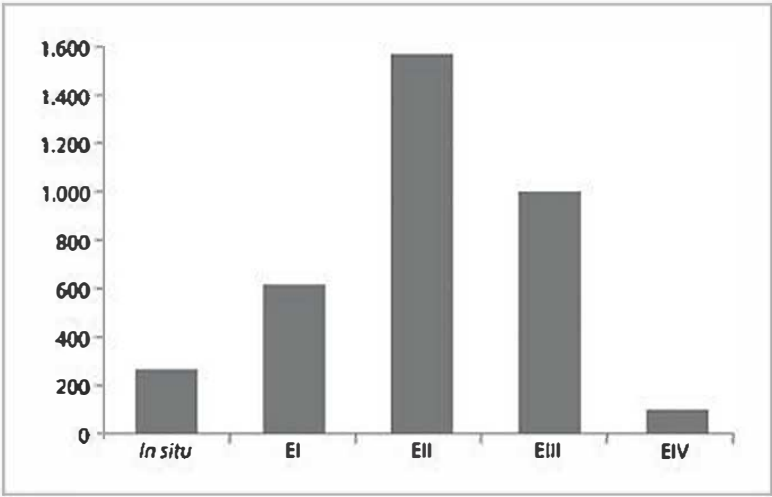


FIGURA 2 Estadiamento cirúrgico de 3.566 pacientes tratadas no Hospital Pérola Byington (jan/2012 a dez/2014).

e terapêutica nos centros de referência, pois o tempo para se realizar a propedêutica complementar (MMG diagnóstica e biópsia) na rede básica de saúde do Sistema Único de Saúde ultrapassa 3 meses, podendo aumentar o estadiamento do tumor, com piora no prognóstico, em especial nas neoplasias mais agressivas.

### **Rastreamento mamográfico**

Os tumores *in situ*, que representavam pouco menos de 5% dos casos antes dos programas de rastreamento, passaram a representar mais 30% dos casos novos. Entretanto, para se propor o rastreamento mamográfico em mulheres assintomáticas, a relação custo x benefício deve ser considerada. Uma redução de 30% de mortalidade acarreta custo aproximado de 26 mil dólares por caso diagnosticado. Esse custo equivale ao rastreamento em mulheres acima de 50 anos.<sup>2</sup> Nesse grupo etário, diagnosticam-se 6 a 10 casos de câncer já no primeiro exame de rastreamento e 2 a 4 em cada intervalo (1 ou 2 anos) subsequente. A MMG isolada possui uma sensibilidade 72 a 88% e especificidade de 83 a 98%.<sup>2,3</sup>

Entre 40 e 50 anos de idade, os efeitos na redução de sobrevida são menores, entre 15 e 20%, com custo três vezes maior, sendo menos viável para programas de saúde pública em países como Canadá, Inglaterra, Itália e também o Brasil. Esse fato decorre da menor incidência de câncer nessa faixa etária e menor especificidade do exame, que requer maior número de complementações com ultrassonografia (US), punções ou procedimentos invasivos.<sup>4-6</sup>

A densidade mamográfica elevada está fortemente associada com o risco para desenvolver câncer de mama, retarda o diagnóstico (dificultando a identificação de lesões) e relaciona-se com maior atividade proliferativa do estroma e do epitélio e consequente estímulo carcinogênico. Uma metanálise de 42 trabalhos mostrou que mulheres com mamas extremamente densas (padrão mamográfico 4, ou seja, > 75% de tecido fibroglandular na composição

mamária) têm aproximadamente 4 a 6 vezes mais risco que mulheres com padrão adiposo (< 25% de tecido fibroglandular na composição mamária).<sup>5</sup>

A revisão das evidências científicas preconiza o apoio vigoroso à triagem mamográfica em mulheres entre 50 e 69 anos, com intervalos nunca superiores a 2 anos. Este intervalo foi adotado na maioria dos ensaios clínicos e representou impacto real sobre a mortalidade por câncer de mama.<sup>7</sup>

Deve-se considerar o aumento de exposição aos raios X, embora não existam estudos conclusivos que revelem malefícios (carcinoma induzido por radiação) em longo prazo. Soma-se a isso o fato de a MMG ter sua sensibilidade diminuída em mamas densas (mais frequente em pacientes jovens).

Hoje, dispõe-se de três tipos de MMG: analógica (convencional), digital (DR), digitalizada (CR). A MMG analógica ou convencional consiste em um sistema com uma unidade de raios X que atravessa o tecido mamário e um detector de filme/écran (converte energia de fótons de raio X em luz), que deve ser processado, gerando um filme a ser interpretado em um negatoscópio.

A MMG digital tem igual ou maior sensibilidade na caracterização de alterações mamográficas. Acredita-se que esse ganho deva ser maior em mulheres com mamas densas, nas quais a sensibilidade do rastreamento é menor.

Os dez estudos mais relevantes que comparam os diferentes tipos de MMG mostram divergências relativas aos métodos e aos resultados conflitantes no rastreamento sem diferenças significativas na acurácia diagnóstica. No entanto, mostrou-se uma tendência a melhores resultados nas mulheres com menos de 50 anos, com mamas heterogêneas ou extremamente densas, e nas mulheres na perimenopausa.<sup>8</sup>

A despeito da acurácia, vale ressaltar algumas vantagens da MMG digital, como a possibilidade do arquivamento das imagens (comparação com exames anteriores), a transmissão a distância (telemedicina) e a implementação de outras tecnologias como CAD (*computer aided detection*) e tomossíntese.

É razoável continuar o rastreamento em mulheres acima de 70 anos que tenham expectativa de vida favorável (condições clínicas que permitam a adequada realização do exame), pois a incidência do câncer de mama aumenta com a idade, sendo aproximadamente 130 casos para cada 100 mil mulheres/ano na faixa dos 40 a 49 anos, para cerca de 400 casos para cada 100 mil mulheres/ano acima de 70 anos.<sup>9</sup>

Mulheres de alto risco (com parente de 1º grau com câncer de mama) devem seguir algumas recomendações especiais. Para esse grupo, pode-se iniciar o rastreamento com 30 anos, com base no risco cumulativo para pacientes com mutações para o gene BRCA1 (3% aos 30 anos e 19% aos 40 anos) ou iniciar 5 ou 10 anos antes da idade de diagnóstico do parente mais próximo com câncer de mama.<sup>9</sup>

A US isoladamente não deve ser realizada como rastreamento pelo alto número de casos falso-positivos e menor acurácia que a MMG, e não há dados científicos que fundamentem essa conduta em mulheres de baixo risco ou em jovens sem alteração palpatória. Estima-se que, para cada caso de carcinoma diagnosticado pelo rastreamento ultrassonográfico, seriam necessários 5 mil exames, havendo necessidade de procedimentos invasivos em 20% deles.<sup>9,10</sup>

A ressonância magnética de mamas (RMM) é indicada para rastreamento apenas em pacientes com mutações do BRCA1 ou 2, com maior sensibilidade que a MMG, porém menor especificidade, não sendo recomendada para rastreamento populacional de mulheres não mutadas, tanto de alto como baixo risco. O impacto do exame na mortalidade pela doença é ainda desconhecido.<sup>11</sup>

### **Classificação dos achados mamográficos**

Para as lesões não palpáveis, adota-se o sistema de classificação BI-RADS®, em 6 categorias. O BI-RADS® foi criado pelo Colégio Americano de Radiologia com a cooperação de outras entidades americanas com o objetivo de estabe-

lecer uma ferramenta de análise mamográfica padronizada, reduzindo assim fatores de confusão e dados subjetivos e facilitando o acompanhamento, melhorando a qualidade dos exames e o cuidado com as pacientes. A classificação se encontra em sua 4ª edição e classifica os achados mamográficos, a US e, recentemente, a ressonância magnética nas seguintes categorias (Tabela 1):

1. BI-RADS 0: avaliação mamográfica incompleta ou inconclusiva. Há necessidade de exames de imagem complementares como: compressão localizada, magnificação, incidência mamográfica especial ou US.
2. BI-RADS 1: exame normal. As mamas são simétricas e não são encontradas alterações imaginológicas.
3. BI-RADS 2: os achados são normais e traduzem benignidade. Entretanto, o radiologista descreve alterações típicas como: fibroadenoma calcificado, calcificações secretórias múltiplas, cisto oleoso, lipoma, hamartoma, linfonodo intramamário, calcificações vasculares. Ambas as categorias (1 e 2) sugerem benignidade.
4. BI-RADS 3: achados provavelmente benignos. Nessa categoria a probabilidade de malignidade é inferior a 2%, sendo próxima de zero nas mulheres com idade inferior a 50 anos. Três achados específicos são descritos como prováveis benignos (nódulo sólido circunscrito sem calcificações, assimetria focal e agrupamento de calcificações redondas ou puntiformes, sendo essa última considerada por alguns radiologistas um achado absolutamente benigno). Todos os estudos enfatizam a necessidade de completa avaliação diagnóstica das imagens (incluindo US e incidências complementares) antes de estabelecer o achado como provavelmente benigno. Na presença de nódulos sólidos não palpáveis (BI-RADS 3) isolados, de contornos regulares, a US diferencia a natureza do nódulo (cístico ou sólido). Sendo cístico, não há necessidade de fazer controle ultrassonográfico e reclassifica-se em BI-RADS 2, recomendando apenas acompanha-

- mento rotineiro. No caso da progressão (aumento da dimensão do nódulo ou do número de microcalcificações), a biópsia deve ser imediata. Comprovando-se a estabilidade, no final do controle (24 meses), permite-se estabelecer a benignidade da lesão, reclassificando-a como BI-RADS 2.
- 5. BI-RADS 4: achados suspeitos. Esta categoria é reservada para achados suspeitos, mas que não possuem a aparência clássica de malignidade. É dividida em subcategorias: 4<sup>a</sup>, na qual o risco de malignidade é inferior a 15%; 4B, de 30%; e 4C, superior a 75%. Assim, pode-se determinar melhor a chance de malignidade e fornecer melhor conduta, como o acompanhamento em alguns casos da categoria 4A.
  - 6. BI-RADS 5: achados altamente sugestivos de malignidade. Essas alterações possuem probabilidade de malignidade superior a 95%. Recomenda-se a biópsia excisional da lesão.
  - 7. BI-RADS 6: esta categoria é reservada para casos em que já está confirmado o diagnóstico histopatológico de câncer, sendo útil para rastrear a mama oposta ou avaliar a resposta à terapêutica sistêmica.

TABELA 1 Classificação BI-RADS 2012

Categoria	Interpretação	VPP	Conduta
0	Inconclusivo		Exame adicional
1	Benigno	0%	Rotina (1 a 2 anos)
2	Benigno	0%	Rotina (1 a 2 anos)
3	Provavelmente benigno	< 2%	Considerar controle semestral por 18 meses
4 (A, B, C)	Suspeito	15 a 75%	Biópsia
5	Provavelmente maligno	> 95%	Biópsia
6	Lesão maligna (biopsiada ou diagnosticada), não submetida à terapia definitiva	100%	

VPP: valor preditivo positivo.



## Ultrassonografia

A US vem sendo estudada como exame complementar da MMG no rastreamento de mulheres com mamas densas. O método permite identificar nódulos sem representação mamográfica, é bem aceito pelas pacientes e permite guiar biópsias em tempo real, com fácil acesso a diferentes topografias na mama.<sup>1</sup>

Em quatro estudos totalizando mais de 37 mil mulheres com mamas densas ou moderadamente densas, apenas 0,37% delas foram identificadas somente pela US, o que equivale a 3 carcinomas para cada 1.000 pacientes. Esse índice é 50% menor que o número de carcinomas encontrados em grupos de pacientes rastreadas apenas pela MMG. A associação de US e MMG em pacientes com mamas densas ou moderadamente densas elevou a sensibilidade para 96%. Dos carcinomas identificados somente por US, 92% estavam em mamas densas e somente 8% em mamas lipossustituídas.<sup>1,2</sup>

É importante ressaltar que existe significativo aumento do número de biópsias desnecessárias indicadas pelos achados ultrassonográficos. A US mostrou-se menos efetiva do que a MMG na detecção de pequenos carcinomas, calcificações ou CDIS, além de ser muito operador-dependente e pouco reprodutível entre diferentes observadores.<sup>3</sup>

Ressalte-se que existem lesões mamográficas que raramente serão identificadas pela US, principalmente as microcalcificações agrupadas. Assim, não há indicação para se solicitar o exame rotineiramente se o exame clínico for normal com intuito de rastreamento.<sup>3</sup>

O exame aumenta a acurácia da MMG em pacientes de alto risco com mamas densas e é mais efetivo quando direcionado para determinadas alterações mamográficas (densidade focal ou assimétrica) ou clínicas (nódulos). Segundo Stavros, a caracterização ultrassonográfica de uma imagem passa por 2 níveis, muitas vezes simultaneamente. No primeiro, caracteriza-se a imagem como sólida ou cística, dentro de um espectro que pode incluir

desde tecido normal (ausência de qualquer lesão), lesão cística simples, lesão cística complexa, lesão cística complicada, lesão cística ou sólida de características indeterminadas e, por fim, lesão sólida.<sup>3</sup> As alterações ultrassonoográficas são classificadas em categorias de risco de malignidade segundo os critérios da Sociedade Americana de Radiologia. A classificação BI-RADS® foi desenvolvida originalmente para a MMG e recentemente adaptada para US.<sup>1</sup>

A maioria dos achados ultrassonográficos é morfolologicamente semelhante aos mamográficos. As categorias do BI-RADS® ultrassonográfico conferem os mesmos valores de risco de malignidade que o mamográfico, embora a validação dos valores preditivos ainda sejam alvo de estudos. Em casos de dúvida palpatória, recomenda-se que o laudo explicita o que foi encontrado na região em questão e correlacione com a dúvida que motivou o exame, mesmo que seja de tecido fibroglandular sem alterações.

Um dos principais objetivos da US mamária é evitar biópsias desnecessárias, sempre que houver reclassificação dos achados clínicos ou mamográficos para as categorias 1, 2 ou 3, o que não ocorre com microcalcificações suspeitas que, independentemente dos achados ultrassonográficos, devem ser biopsiadas por orientação estereotática mamográfica. Vale ressaltar que alterações clínicas persistentes em pacientes com mamas densas devem ser biopsiadas independentemente da negatividade dos exames por imagem, podendo se tratar de alterações fibrocísticas complexas ou carcinoma lobular.<sup>1,2</sup>

Outro objetivo é evitar exames de acompanhamento desnecessários. Realizar US complementar de um nódulo mamográfico classificado como BI-RADS 3 evita o acompanhamento de médio prazo (6 meses) quando se tratar de cisto simples ou ainda tecido fibroglandular normal em mais de 70% das alterações. Alterações palpatórias bidimensionais (espessamentos assimétricos) são frequentemente representadas por tecido fibroglandular exu-

berante ou sobreposto a um nódulo (Tabela 2). A US permite avaliar a extensão e a multifocalidade da forma nodular do carcinoma, podendo ser útil na avaliação dos linfáticos regionais e na orientação de biópsias de linfonodos.

O objetivo da US direcionada é caracterizar da maneira mais acurada possível a etiologia do achado clínico ou mamográfico que motivou a realização do exame de US. Nas alterações palpáveis, o exame é dispensável em mamas lipossustituídas, para as quais a MMG é o método de eleição. Existe indicação relativa nas mamas densas ou moderadamente densas (com anormalidades palpáveis).<sup>1,2</sup>

TABELA 2 Objetivos da ultrassonografia diagnóstica

Evitar acompanhamento ou biópsias desnecessárias em alterações benignas
Aumento da resolatividade diagnóstica (BI-RADS 0 e 3)
Orientar biópsia de nódulos (BI-RADS 4 ou 5)
Melhorar capacidade de interpretação da MMG
Deteção de nódulos subclínicos suspeitos
Caracterizar a extensão anatômica ou multicentricidade (mamas densas)

**Importância da ultrassonografia em situações específicas**

**Fluxos papilares espontâneos**

A US tem pouco valor prático nos fluxos papilares. Ressalte-se que US normal em paciente com derrame papilar não exclui necessidade de biópsia. Em pacientes assintomáticas, as lesões papilíferas podem ser caracterizadas como BI-RADS 3 quando tiverem forma ovalada, menores que 1,2 cm e não envolverem ductos ramificados. São caracterizadas como BI-RADS 4 quando ultrapassam 1,2 cm e envolvem ductos ramificados ou causam expansão focal dos ductos.<sup>6</sup>

### Implantes mamários

O exame é mais sensível que a MMG, mas inferior à ressonância para avaliação da integridade das próteses. Pacientes com implantes não possuem contraindicação à realização de procedimentos diagnósticos. Permite identificar roturas tanto intra quanto extracapsulares nas próteses de gel de silicone de lúmen único. Possui mais acurácia em roturas extracapsulares. Possibilita também avaliar complicações agudas e crônicas do implante (abscesso, hematoma, seroma, etc.).

### Cistos

São características dos cistos simples o conteúdo anecoico, as margens circunscritas com paredes anteriores e posteriores agudas, as sombras bilaterais finas e o reforço acústico posterior, completamente englobado por cápsula ecogênica fina, o reforço acústico posterior e a sombra acústica bilateral fina. Cistos pequenos (menores que 5 mm) ou muito profundos podem carecer do reforço posterior. Eventualmente, podem estar presentes ecos em movimento.<sup>3,4</sup>

Os cistos complexos são muito raros, adquirem forma ovoide, são circunscritos, com septos isoecogênicos espessos, nódulos murais, pedículo fibrovascular ou aparência microlobulada microcística e raramente traduzem malignidade. O exame é útil no diagnóstico de cistos oleosos, seroma pós-operatório, galactoceles, abscessos e necrose gordurosa. Para o diagnóstico exato dessas lesões, a correlação com história clínica é fundamental.

### Conclusão

Nos países como o Brasil, onde há predomínio de tumores palpáveis maiores que 2 cm, sendo mais de 50% em estádios avançados, a melhor estratégia para redução imediata de mortalidade seria, antes do rastreamento mamó-

gráfico, reduzir o tempo de diagnóstico (biópsia) e início do tratamento (cirúrgico ou quimioterápico), visando a reduzir o número de casos avançados (*downstage*). O ginecologista deve rotineiramente examinar as mamas e, quando houver nódulo suspeito, em especial em mulheres com idade superior a 40 anos, encaminhar para biópsia e exame por imagem nos centros especializados, evitando a demora na elucidação com consequente progressão do tumor. Conclui-se que a detecção precoce é a mais importante forma de se reduzir a mortalidade por carcinoma. O sucesso dos programas de rastreamento mamográfico depende do exame clínico realizado em conjunto com a MMG de boa qualidade técnica e da realização de exames complementares, se suspeito ou inconclusivo. A indicação de exames por imagem na população de mulheres mais jovens assintomáticas aumenta o número de encaminhamentos desnecessários. O uso abusivo da US deve ser evitado principalmente em mulheres com idade inferior a 40 anos, de baixo risco, sem alterações palpatórias. O clínico deve sistematicamente realizar a palpação das mamas na consulta rotineira e prosseguir na investigação em nódulos persistentes ao exame físico mesmo que os exames complementares tenham sido negativos.

### Referências bibliográficas

1. Tiezzi DG. Epidemiologia do câncer de mama. Rev Bras Ginecol Obstet 2009;31(5):213-5.
2. Tabar L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer 2001;91:1724-31.
3. Kopans DB. Informed decision making: age of 50 is arbitrary and has no demonstrated influence on breast cancer screening in women. AJR 2005;185:177-82.
4. Evans AJ, Kutt E, Record C, Waller M, Moss S. Radiological findings of screen-detected cancers in a multi-centre randomized controlled trial of mammographic screening women from age 40 to 48 years. Clin Radiol 2006;61:784-8.

5. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2006;15:1159-69.
6. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years follow up: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-60.
7. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougarsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37.
8. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008;246: 376-83.
9. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: Recommendations from the society of breast imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, ultrasound and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18-27.
10. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299(18):2151-63.
11. Griebisch I, Brown J, Boggis C. Cost effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs X-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2012;95:801-10.
12. Saslow D, Böeres C, Burke W. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Cancer J Clin* 2013;57:75-89.

# 4

## Infertilidade – propedêutica do casal infértil

PAULA ANDREA NAVARRO

WELLINGTON DE PAULA MARTINS

YURI TÚLIO DANTAS ANDREZ NOBRE

RUI ALBERTO FERRIANI

### **Introdução, definição e epidemiologia**

A infertilidade é uma doença definida pela incapacidade de se obter uma gestação bem-sucedida após 12 meses ou mais de intercurso sexual regular sem uso de métodos contraceptivos.<sup>1</sup> Avaliação mais precoce do casal pode ser justificada com base em história clínica, achados físicos e diagnósticos pregressos de afecções passíveis de promoverem redução da fertilidade natural, como será abordado neste capítulo.<sup>1</sup> A infertilidade conjugal apresenta elevada prevalência no Brasil e no mundo, acomete cerca de 10 a 15% dos casais em idade reprodutiva e pode gerar consequências devastadoras para muitos casais.<sup>2</sup> Não se pode deixar de mencionar que não é infrequente a associação de causas de infertilidade, daí a importância de fazer uma propedêutica mínima do casal mesmo na presença de um fator causal já determinado.

As consequências da infertilidade conjugal nem sempre são bem dimensionadas. Vários casais relutam em procurar ajuda médica, pois demoram a

aceitar esse diagnóstico. O fato de ser um diagnóstico com uma conotação culturalmente desfavorável, que traz sentimentos de vergonha, impotência, culpa, baixa autoestima e dificuldade de discuti-lo abertamente em ambiente social ou mesmo familiar, faz com que muitos casais posterguem a investigação e abandonem ou atrasem um tratamento. Cabe aos médicos dimensionar o real impacto que esse diagnóstico tem sobre determinado casal, estimulando-os a falarem sobre o assunto entre si ou mesmo procurarem apoio psicológico para melhor suportarem a investigação e o tratamento, quase sempre artificiais e que interferem demasiadamente em sua intimidade.

As recomendações relativas à avaliação básica do casal infértil vêm sofrendo modificações nos últimos anos, sobretudo com a utilização mais rotineira dos procedimentos de reprodução assistida (TRA) para o tratamento da infertilidade conjugal. O clássico conceito de que todos os casais inférteis devem passar por toda uma propedêutica básica vem cedendo lugar a uma abordagem racional, ou seja, baseada na individualização e na análise da relação custo benefício de se realizar cada intervenção propedêutica e de se postergar ou não o início das intervenções terapêuticas específicas. Nesse sentido, serão abordados os principais aspectos relativos à propedêutica básica dos casais inférteis ao longo deste capítulo.

É fundamental salientar que a definição do roteiro semiótico depende de diferentes fatores, com destaque para o tempo de infertilidade e a idade da mulher. Dependendo desses fatores, a abordagem será mais ou menos intervencionista. A idade da mulher é a questão que tem merecido maior cuidado, visto que muitas delas, em virtude de seu engajamento profissional, têm adiado a primeira gestação e acabam encontrando dificuldades quando querem engravidar. Com o avançar dos anos, além da redução numérica acentuada, verifica-se prejuízo na qualidade dos folículos disponíveis, culminando na redução da fertilidade natural e potencial piora dos resultados



das TRA. Além disso, é importante ressaltar que a gravidez em mulheres com idade avançada também é acompanhada de risco elevado de algumas aneuploidias fetais, de maior frequência de abortamento em consequência, entre outros fatores, de conceitos gerados com cromossomopatias, na sua maior parte decorrentes de distúrbios da conclusão da meiose oocitária, além de aumento do risco de outras complicações obstétricas.

### **Quando investigar<sup>2</sup>**

A partir de 1 ano de intercurso sexual regular sem uso de métodos contraceptivos, ou antes, nos casos de risco de subfertilidade feminina e/ou masculina, como apresentados abaixo:

- idade feminina maior de 35 anos;
- antecedentes de oligo/amenorreia;
- doença peritoneal, tubária e/ou uterina conhecida ou suspeita;
- suspeita ou diagnóstico prévio de endometriose estágios III e IV;
- suspeita ou diagnóstico de subfertilidade masculina.

### **Propedêutica básica da infertilidade<sup>2-4</sup>**

Estando o casal apto à procriação, há que se considerar a existência de múltiplos fatores que, muitas vezes, participam de modo associado na etiopatogenia da infertilidade. Especial atenção é dada àquelas causas que, em virtude da sua frequência, têm maior importância na investigação. Em função disso, alterações tuboperitoneais que comprometem a permeabilidade tubária, irregularidades do ciclo menstrual acompanhadas de anovulação e situações relacionadas ao fator masculino assumem maior relevância e são especialmente estudadas no roteiro básico. Testes que investigam outros fatores de frequência e importância controversas, como as causas imunológicas e cervicais, as disfunções tireoidianas e a insuficiência lútea, devem ser

estudados de modo específico em situações especiais, não fazendo parte da propedêutica básica da infertilidade.

Assim sendo, hoje a investigação preliminar mínima prevista seria:

- anamnese do casal;
- exame físico minucioso da parceira e, quando necessário, exame físico do parceiro;
- avaliação seminal (espermograma);
- avaliação da ovulação (caracterização do padrão menstrual, como especificado a seguir, e dosagem de progesterona cerca de 1 semana antes da data esperada da próxima menstruação, para as mulheres com ciclos menstruais regulares);
- avaliação da cavidade uterina e permeabilidade tubária (ultrassonografia transvaginal [USTV] e histerossalpingografia [HSG]).

A seguir, apresenta-se separadamente a propedêutica básica do fator feminino e masculino.

### **Propedêutica básica do fator feminino de infertilidade<sup>2-4</sup>**

#### **História clínica**

##### **Anamnese**

Aspectos relevantes que devem ser investigados:

- duração da infertilidade: períodos mais longos, superiores a 3 anos, em geral estão associados a fatores mais graves e menores chances de ocorrência de gestação natural;
- propedêutica e terapêutica já realizadas: caracterizar e detalhar os tratamentos prévios (número de tentativas, tipos de induções, de cirurgias, doses de medicações empregadas, etc.). Insucesso em procedimentos prévios (inadequada resposta à indução da ovulação, falências repetidas

de implantação embrionária pós-fertilização *in vitro* [FIV] clássica ou micromanipulação [ICSI]) geralmente está associado ao pior prognóstico do casal e requer medidas mais intervencionistas;

- história sexual: investigar a frequência das relações, o tempo de relação sem contracepção, o uso de lubrificantes e a presença de disfunções sexuais;
- antecedentes pessoais:
  - hábitos de vida: o etilismo, o tabagismo e o uso de drogas ilícitas, como maconha e cocaína, podem interferir na fertilidade feminina;
  - cirurgias prévias: deve-se investigar a realização prévia de cirurgias que possam promover infertilidade, como: laqueadura tubárea bilateral, salpingectomia bilateral, abscessos anexiais, apendicite com abscessos, histerectomia total ou parcial, miomectomia, curetagem uterina cursando com oligo ou amenorreia e outras cirurgias que possam comprometer a integridade morfofuncional do trato genital;
  - antecedentes de doença sexualmente transmissível (DST) e infecções recorrentes do trato urinário: caracterizar o tipo de infecção, os critérios diagnósticos empregados, a presença de tratamento prévio, a avaliação ou não de cura e anexites prévias;
  - atividade profissional;
  - medicamentos: investigar o uso contínuo ou intermitente de medicações que possam promover anovulação crônica e/ou comprometer a oogênese;
  - patologias crônicas associadas;
  - antecedentes ginecológicos e obstétricos;
  - início e normalidade da puberdade;
  - caracterização dos ciclos menstruais;
  - gestação prévia, parto e puerpério: se presente, quando, se o pai é o atual parceiro, intercorrências ocorridas durante a gestação, o par-

to e o puerpério e possível correlação com a infertilidade secundária atual.

### Exame físico

- Exame físico geral: realizar exame físico minucioso, com atenção especial para peso, índice de massa corpórea (IMC), palpação da tireoide, avaliar sinais de hiperandrogenismo, galactorreia, outros sinais que sugiram possíveis disfunções orgânicas;
- exame ginecológico: avaliar a integridade morfofuncional da genitália externa e interna.

### Propedêutica complementar

#### Exames complementares

##### Avaliação da ovulação

É fundamental realizar uma caracterização detalhada do ciclo menstrual, obtendo informações sobre o intervalo, a duração e a regularidade do ciclo, assim como o volume do fluxo menstrual. A maioria das mulheres ovulatórias apresenta ciclos regulares e previsíveis, ocorrendo em intervalos de 24 a 38 dias, com 4 a 8 dias de duração e com fluxo de 5 a 80 mL,<sup>5</sup> acompanhados por um padrão consistente de sintomas pré-menstruais. Apesar da história de ciclos menstruais regulares ser altamente sugestiva da presença de ciclos ovulatórios, no último consenso da American Society for Reproductive Medicine (ASRM),<sup>2</sup> recomenda-se uma avaliação mais objetiva da presença da ovulação por meio da realização da dosagem de progesterona cerca de 7 dias antes do dia esperado da próxima menstruação. Uma concentração de progesterona maior que 3 ng/mL fornece evidência confiável de ocorrência da ovulação. A dosagem seriada de progesterona, classicamente usada para avaliar a qualidade do corpo lúteo, tem baixo valor preditivo e, por isso, não é

recomendada. Como avaliações de temperatura basal, muco cervical, citologia ovulatória e dosagem de estradiol pouco acrescentam na investigação da ovulação, elas não são recomendadas.

#### *Dosagens hormonais*

A dosagem de prolactina deve ser solicitada apenas na vigência de distúrbio ovulatório, galactorreia ou tumor hipofisário.<sup>3</sup>

Nos casos de irregularidade menstrual, com consequente suspeita de anovulação crônica, solicitar dosagens séricas de hormônio foliculestimulante (FSH), prolactina (PRL) e hormônio estimulante da tireoide (TSH).<sup>6,7</sup> Atentar para coletas até o 5º dia do ciclo menstrual, preferencialmente até o 3º dia do ciclo.

Se houver suspeita clínica de hiperandrogenismo, solicitar também de-  
-hidroepiandrosterona sulfato, testosterona e 17-hidroxiprogesterona.<sup>6</sup> Para as pacientes em amenorreia, solicitar a coleta em qualquer dia. Se a paciente não estiver em amenorreia, solicitar as dosagens até o 5º dia do ciclo menstrual.

Em mulheres com amenorreia secundária, a dosagem de FSH e estradiol sérico pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre a falência ovariana precoce (alto FSH e baixo estradiol) e sua portadora pode ser candidata à doação de oócitos. Já aquelas com amenorreia hipotalâmica (FSH normal ou baixo e estradiol baixo) podem requerer a estimulação da ovulação com gonadotrofinas exógenas para a indução da ovulação. Caso não se atinja uma gestação após 3 a 6 ciclos de indução da ovulação bem-sucedida, deve-se considerar a realização de uma avaliação diagnóstica adicional de outras causas de infertilidade ou iniciar outros tratamentos, como a FIV.

Hipotireoidismo assintomático ocorre em aproximadamente 7% da população geral. Testes anormais de função tireoidiana têm sido relatados em

aproximadamente 1,3 a 5,1% das mulheres inférteis (evidência nível 3). Dessa forma, mulheres com infertilidade apresentam prevalência similar de distúrbios tireoidianos quando comparadas à população geral. Algumas diretrizes internacionais recomendam a avaliação da função tireoidiana como parte da propedêutica da infertilidade, inicialmente por meio da quantificação do TSH, apenas em mulheres com sintomas de doença tireoidiana.<sup>3</sup> Todavia, é importante ressaltar que há estudos evidenciando impacto negativo do hipotireoidismo subclínico e da presença de anticorpos antitireoidianos (AAT) mesmo em mulheres com eutireoidismo, tanto na fertilidade natural, como nos resultados dos procedimentos de reprodução assistida.<sup>8</sup> Dessa forma, é evidente a necessidade de mais estudos que investiguem o impacto da solicitação rotineira desses exames (ATT e TSH) no prognóstico reprodutivo: são necessários estudos randomizados e controlados bem delineados para investigação do impacto da suplementação de hormônio tireoidiano em mulheres com AAT e/ou hipotireoidismo subclínico nas taxas de nascidos vivos e abortamento, tanto de gestações naturais como das obtidas após TRA, para nortear mudança em seus critérios de solicitação.

#### *Avaliação da permeabilidade tubária<sup>2-4</sup>*

Estima-se que a doença tubária seja responsável por 14% das causas de subfertilidade feminina, sendo consequência de infecção, endometriose e/ou cirurgias prévias, devendo ser rotineiramente investigada em casais inférteis após a avaliação da ovulação e do fator masculino. A HSG e a cromotubagem realizada durante a laparoscopia são os dois métodos mais frequentemente utilizados para investigar as doenças tubárias. A ultrassonografia (US) vem sendo cada vez mais utilizada para essa finalidade, tanto com contraste líquido, quanto espuma, com as vantagens principais de ser um exame mais rápido e causar menos dor.<sup>9</sup>

A HSG permite avaliar a cavidade uterina, a permeabilidade tubária e o fator peritoneal, pode documentar a oclusão tubária proximal ou distal e sugerir a ocorrência de salpingite ístmica nodosa, fimose fimbrial e adesões peritubárias. A sensibilidade e a especificidade da HSG, comparada à cromotubagem laparoscópica, segundo dados de uma metanálise recentemente publicada, são 0,65 (IC 95% 0,50 a 0,78) e 0,83 (IC 95% 0,77 a 0,88).<sup>10</sup> Os valores preditivos positivo e negativo desse exame são, respectivamente, 38 e 94%.<sup>11</sup> Isso indica que a HSG não é um bom preditor de obstrução tubária, mas é um bom indicador de patência tubária.

Recomenda-se que a HSG seja solicitada como exame de rastreamento na investigação das doenças tubárias em pacientes sem comorbidades conhecidas (doença inflamatória pélvica, endometriose ou gestação ectópica), em virtude do exame ser menos invasivo e de menor custo. Se a HSG for anormal e caso haja necessidade de se proceder ao diagnóstico de certeza da presença ou não de doença tubária, a realização de laparoscopia confirmatória é recomendada (evidência nível 2b).<sup>3</sup> As pacientes que serão submetidas a procedimentos de alta complexidade (FIV ou ICSI) poderão ser dispensadas de avaliação da permeabilidade tubária desde que a US pélvica não evidencie achados sugestivos de hidrossalpinge, uma vez que nesses casos há redução significativa das taxas de implantação embrionária (de aproximadamente 50%) e é recomendada a realização de salpingectomia via laparoscópica.<sup>12</sup>

Para as pacientes com histórico de doença inflamatória pélvica ou com quadro clínico sugestivo de endometriose ou outras anomalias tuboperitoneais, recomenda-se a realização da cromotubagem laparoscópica para avaliação da presença ou não de doenças tubárias. A laparoscopia deve ser utilizada nessas situações tanto para fins diagnósticos como terapêuticos, dependendo dos achados.

*Avaliação de anormalidades uterinas*

Anormalidades uterinas como sinéquias, pólipos, leiomiomas submucosos e septo uterino são encontradas em 10 a 15% das mulheres que procuram tratamentos para infertilidade.<sup>13</sup> Comparada à HSG, a histeroscopia (HSC) é considerada o padrão-ouro para avaliação da cavidade uterina (evidência nível 2b).<sup>3</sup> Por um lado, nos casos de ausência de sangramento uterino anormal e USTV sem anormalidades, a presença de achados histeroscópicos passíveis de comprometerem a fertilidade feminina natural e pós-tratamento é baixa. Por outro, a efetividade dos tratamentos cirúrgicos das anormalidades uterinas em melhorar as taxas de gestação não foi estabelecida. Dessa forma, não se recomenda a realização rotineira de HSC diagnóstica em todas as pacientes como parte da propedêutica básica inicial. A HSC diagnóstica é procedimento ambulatorial e, em casos de forte suspeita de pólipos endometriais ou miomas submucosos, pode-se optar pela realização direta de vídeo-histeroscopia cirúrgica.

A HSG avalia tamanho e formato da cavidade uterina e pode sugerir anormalias müllerianas (útero unicorno, septado ou bicorno) ou adquiridas (pólipos, miomas submucosos e sínquias). Todavia, a HSG apresenta sensibilidade e valor preditivo positivo baixos (50 e 30%, respectivamente) para o diagnóstico de pólipos endometriais e miomas submucosos em mulheres assintomáticas.

Recomenda-se que a USTV seja utilizada como exame de rastreamento das doenças uterinas. A histerossonografia por meio da USTV com introdução de solução salina na cavidade uterina melhor define o tamanho e o formato da cavidade uterina e apresenta elevado valor preditivo positivo (> 90%) e negativo para a detecção de patologias intrauterinas (pólipos, miomas submucosos e sinéquias). Dessa forma, esse exame pode ser utilizado na investigação dessas anomalias uterinas.



### *Ultrassonografia transvaginal*

Comparada ao exame pélvico bimanual, a USTV permite uma avaliação mais acurada da anatomia pélvica. Ela auxilia no diagnóstico de doenças uterinas (miomatose e pólipos endometriais), ovarianas (imagens sugestivas de endometriomas) e hidrossalpinges (imagens anecoicas tubulares em regiões anexiais) (evidência nível 2b-3). Esse exame também auxilia no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos (SOP) (presença de pelo menos um ovário com volume  $\geq 10 \text{ cm}^3$  e/ou número médio de folículos antrais  $\geq 12$ ), já que um dos três critérios diagnósticos atualmente utilizados é o ecográfico.<sup>6</sup> Além disso, a USTV não é invasiva e seu custo é relativamente baixo, devendo ser solicitada rotineiramente na investigação inicial do(s) fator(es) feminino(s) de infertilidade. Quando realizada na fase folicular tardia, permite melhor visualização do endométrio e de pólipos/miomas submucosos; quando realizada na fase folicular precoce, permite a realização da contagem dos folículos antrais, utilizados na predição da reserva ovariana.

### *Avaliação de fatores peritoneais*

Os fatores peritoneais, incluindo endometriose e aderências pélvicas, podem causar infertilidade ou contribuir com sua ocorrência. A história clínica e/ou exame físico podem gerar suspeita desse diagnóstico. A investigação de fatores peritoneais também deve ser considerada nos casos de infertilidade sem causa aparente.

A USTV pode evidenciar achados sugestivos de endometrioma. A laparoscopia permite a avaliação direta da anatomia pélvica e é considerada o padrão-ouro para avaliação da permeabilidade tubária e fatores tuboperitoneais, sendo o único exame definitivo para o diagnóstico de endometriose pélvica (associado a diagnóstico histopatológico de lesão suspeita, nos casos de lesões atípicas). Vale a pena ressaltar que a sensibilidade da video-

laparoscopia não é de 100%, especialmente nos casos de doença infiltrativa sem focos superficiais identificáveis. Considerando a relação custo-benefício, para as pacientes em que não se suspeitam de comorbidades associadas (como doença inflamatória pélvica e endometriose), deve-se oferecer a HSG para avaliação da patência tubária. Para as pacientes que apresentarem suspeita de comorbidades associadas (sintomas ou fatores de risco para endometriose, doença inflamatória pélvica e aderências pós-cirúrgicas) ou HSG alterada ou US com contraste para avaliação da permeabilidade tubária, recomenda-se a realização de laparoscopia diagnóstica (que pode ser terapêutica em casos específicos), o que requer o encaminhamento para um serviço de atenção terciária à saúde. Em circunstâncias específicas, pode ser sugerida a realização de laparoscopia diagnóstica para mulheres jovens assintomáticas com um longo período de infertilidade (> 3 anos), sem fatores causais identificados, particularmente se o acesso a tratamentos de reprodução assistida for limitado.<sup>2</sup>

#### *Avaliação da reserva ovariano funcional*

A reserva ovariana refere-se ao potencial reprodutivo da mulher baseado no número e na qualidade dos oócitos remanescentes. Mulheres em idade reprodutiva com ciclos regulares cuja resposta à estimulação ovariana ou fecundidade são inferiores às das mulheres em idades comparáveis são descritas como portadoras de baixa reserva ovariana. Vários testes são utilizados para avaliar a reserva ovariana, incluindo as dosagens de FSH e estradiol no terceiro dia, a contagem de folículos antrais pela USTV e as dosagens séricas de hormônio antimülleriano (AMH). Esses testes podem fornecer informações sobre o prognóstico de mulheres com aumento do risco de apresentar baixa reserva ovariana, com destaque para: 1) idade maior que 35 anos; 2) história familiar de menopausa precoce; 3) presença de um único ovário ou

história de cirurgia ovariana prévia, quimioterapia ou radioterapia pélvica; 4) infertilidade sem causa aparente; 5) mulheres que apresentaram má resposta à estimulação ovariana com gonadotrofinas (geralmente definida como a presença de 2 ou 3 folículos ou  $\leq 4$  óocitos);<sup>14</sup> 6) mulheres que serão submetidas a TRA.<sup>15</sup> Os exames utilizados para avaliar a reserva ovariana não estabelecem o diagnóstico de reserva ovariana diminuída, mas auxiliam a prever a resposta à estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas e, em menor extensão, a probabilidade de ocorrer uma gestação bem-sucedida com TRA.<sup>14</sup> Todavia, é importante destacar que resultados pobres em qualquer um desses testes não implicam necessariamente impossibilidade de concepção.

#### FSH e estradiol no terceiro dia do ciclo

Níveis elevados de FSH (10 a 20 IU/L), obtidos do segundo ao quinto dias do ciclo, estão associados a resposta pobre à estimulação ovariana e falha em conceber.<sup>14</sup> Os ensaios padronizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram elevada especificidade (83 a 100%) na predição da resposta pobre à estimulação ovariana (usualmente definida como  $< 2$  a 3 folículos ou  $\leq 4$  óocitos captados).<sup>14</sup> Todavia, a sensibilidade para identificação de mulheres que apresentarão má resposta à estimulação ovariana varia bastante (10 a 80%).<sup>14</sup> A avaliação das concentrações séricas de estradiol não deve ser utilizada, isoladamente, para o rastreamento da redução da reserva ovariana. Esse exame tem valor apenas auxiliar na interpretação correta de “valores de FSH normais”. Quando a concentração sérica de FSH está normal, mas os níveis de estradiol estão elevados ( $> 60$  a 80 pg/mL) na fase folicular precoce, há evidência limitada de associação com resposta pobre à estimulação ovariana, aumento das taxas de cancelamento e menores taxas de gestação.

### Contagem de folículos antrais

A contagem de folículos antrais (2 a 10 mm de diâmetro médio, aferido nos dois maiores planos) corresponde a somatória dos folículos antrais, considerando todo o tecido dos dois ovários, realizada pela USTV durante a fase folicular precoce do ciclo. Uma contagem de folículos antrais baixa tem sido associada a resposta pobre à estimulação ovariana e menores taxas de gestação.<sup>16</sup> Segundo o Consenso de Bologna, considera-se baixa contagem de folículos antrais menos de 5 a 7 folículos.<sup>17</sup>

### Nível sérico de hormônio antimülleriano (AMH)

As concentrações séricas de AMH, produzido pelas células da granulosa de pequenos folículos antrais, são independentes das gonadotrofinas e permanecem relativamente estáveis durante todo o ciclo menstrual. Dessa forma, a avaliação dos níveis séricos de AMH pode ser realizada em qualquer dia do ciclo menstrual. Concentrações de AMH inferiores a 1 ng/mL têm sido associadas a pobre resposta à estimulação ovariana e menores taxas de gestação em ciclos de FIV.<sup>17</sup> Apesar de o AMH sérico apresentar-se como um método promissor de avaliação da reserva ovariana feminina, existem preocupações sobre o desempenho dos ensaios de dosagem desse hormônio em condições diferentes, especialmente relacionadas ao armazenamento das amostras e a técnicas de manejo. Por isso, a definição de uma diretriz internacional a ser utilizada pelos laboratórios e de um ensaio com adequado coeficiente de variação inter e intraensaios, assim como a determinação de valores de referência, são necessários para tornar os resultados dos testes entre laboratórios verdadeiramente comparáveis e justificar a incorporação desse exame à rotina clínica.<sup>18</sup>

### Outros exames

A biópsia de endométrio para dateamento histológico endometrial não é um método válido para a avaliação da função lútea ou para o diagnóstico de defi-

ciência lútea. Na atualidade, não se recomenda a realização rotineira desse exame, sendo indicada apenas para a avaliação de doenças endometriais específicas (hiperplasia/neoplasia endometrial) se fortemente suspeitadas.

O teste pós-coital também não é um método válido para a avaliação de fatores cervicais de infertilidade e não se recomenda a sua realização como parte da investigação da infertilidade conjugal.

A detecção de anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis* tem sido associada à doença tubária. Todavia, esse teste tem limitada utilidade clínica e, se comparado a laparoscopia, tem baixa sensibilidade (40 a 50%) e valor preditivo positivo (60%) e elevado valor preditivo negativo (80 a 90%). Não se recomenda o seu uso rotineiro na investigação da infertilidade conjugal, pois não agrega valor ao diagnóstico ou ao prognóstico.

### **Propedêutica do fator masculino de Infertilidade<sup>19-21</sup>**

#### **História clínica**

Na propedêutica do homem infértil, a história clínica bem dirigida para os prováveis fatores de risco de infertilidade e o exame físico minucioso são recursos valiosos no início do processo investigativo.

#### **Anamnese**

Elementos de maior relevância clínica e que devem ser investigados são:

- duração da infertilidade: em geral, períodos longos de infertilidade podem estar mais associados a fatores masculinos e/ou femininos mais graves;
- paternidade pregressa: se ocorreu com a mesma ou com outra parceira. Embora não seja garantia de fertilidade, em geral há melhor prognóstico nos casos de paternidade pregressa;
- anomalias congênitas: nas criptorquidias uni ou bilaterais, geralmente ocorre redução na concentração de espermatozoides. Hipospádia e epis-pádia são condições que podem prejudicar emissão adequada do sêmen;

- exposição a fatores de risco: radiação, quimioterápicos, calor, pesticidas e alguns medicamentos (cimetidina, nitrofurantoina e sulfassalazina) têm potencial para alterar a espermatogênese;
- antecedentes de doença febril prolongada: a elevação da temperatura testicular pode influir na espermatogênese, manifestando-se cerca de 3 meses após o evento febril. A orquite viral bilateral pós-parotidite, quando ocorre após a puberdade, pode resultar em azoospermia;
- início e normalidade da puberdade: tanto a puberdade precoce (antes dos 9 anos de idade) quanto o retardo do desenvolvimento puberal podem resultar em alterações estruturais com potencial para modificar a fertilidade;
- hábitos: álcool em excesso produz alterações que podem reduzir a produção de espermatozoides. O fumo pode influir na motilidade do espermatozoide. Maconha e cocaína têm ação deletéria na espermatogênese;
- cirurgias pregressas: as inguinotomias podem causar obstrução iatrogênica dos deferentes. Cirurgia no colo vesical pode produzir ejaculação retrógrada. Simpatectomia lombar e linfadenectomia retroperitoneal podem afetar a emissão espermática;
- trauma: antecedentes de trauma raquimedular podem comprometer a emissão e a ejaculação, e o trauma escrotal pode resultar em atrofia testicular;
- torção de cordão espermático: pode levar à atrofia do testículo;
- hábitos e história sexual: alterações da libido, ejaculação precoce, frequência das relações, disfunção erétil, tempo sem método contraceptivo, masturbação e uso de lubrificantes são informações importantes na avaliação;
- antecedentes infecciosos: infecções recorrentes do trato geniturinário e doenças sexualmente transmissíveis são relevantes na história do casal;

- outros fatores: doenças sistêmicas podem interferir na fertilidade: diabetes melito, esclerose múltipla, cirrose hepática e insuficiência renal. Sintomas como infecções respiratórias agudas de repetição podem sugerir defeito ciliar (síndrome de Kartagener). Anosmia ou defeito na linha média da face sugerem a síndrome de Kallmann. Galactorreia, cefaleia e alteração do campo visual sugerem processo expansivo de hipófise com hiperprolactinemia.

#### Exame físico

- O exame físico geral deve ser minucioso, uma vez que as doenças sistêmicas podem repercutir no trato reprodutor. O exame da genitália pode fornecer novos elementos diagnósticos, além de complementar os dados da anamnese;
- virilização do paciente: a presença de caracteres sexuais primários e secundários do sexo masculino identifica ação androgênica adequada;
- testículos: o volume testicular reflete a altura do epitélio seminífero, sendo que, caso ocorra redução no epitélio germinativo, os diâmetros testiculares estarão reduzidos. A consistência testicular também deve ser avaliada;
- epidídimos: a palpação permite localizar defeitos na cabeça, no corpo e na cauda;
- ductos deferentes: devem ser palpados em toda a extensão intraescrotal e ser avaliada a homogeneidade do seu calibre e a simetria entre os dois ductos;
- escroto: é particularmente importante no diagnóstico da mais frequente alteração testicular com importância na fertilidade, a varicocele;
- pênis: tamanho da haste, posição do meato uretral e presença de placas;
- toque retal: identificação de cistos ou dilatação das vesículas seminais.

Propedêutica complementar

Exames complementares

Espermograma<sup>21,22</sup>

É o exame de rotina na pesquisa de todos os casos de infertilidade conjugal. O sêmen é colhido por masturbação, após período de abstinência sexual de 2 a 7 dias. Em virtude das variações fisiológicas, devem-se avaliar, no mínimo, duas amostras coletadas, idealmente, em um intervalo de 3 meses.

A padronização do espermograma deve seguir as normas vigentes,<sup>22</sup> sendo considerados normais os parâmetros descritos na Tabela 1.

TABELA 1 Valores de normalidade para análise seminal<sup>21,22</sup>

Variável	Valor de referência	Intervalo de confiança
Volume	1,5 mL	1,4 a 1,7
Concentração total	39 milhões por ejaculado	33 a 46 milhões por ejaculado
Concentração por mL	15 milhões por mL	12 a 16 milhões por mL
Vitalidade	58% de vivos	55 a 63 de vivos
Motilidade progressiva	32% de SPTZ progressivos	31 a 34 de SPTZ progressivos
Motilidade total	40% de SPTZ móveis	38 a 42 de SPTZ móveis
Morfologia normal	4%	3 a 4

SPTZ: espermatozoides.

Espermocultura

Solicitar baseando-se no relato de DST, infecções do trato urinário ou presença de leucospermia. Segundo a resolução da Anvisa (RDC ns. 33 e 23), deve ser realizada em casais que serão submetidos a FIV/ICSI.



### *Dosagens hormonais*

Solicitadas principalmente em casos de oligozoospermia, bloqueio da função sexual e clínica de endocrinopatia. Medem-se os valores de hormônio luteinizante (LH), FSH, testosterona, PRL (caso haja queixas de perda da libido, disfunção erétil) e estradiol (caso haja ginecomastia).

### *Provas funcionais*

Objetivam evidenciar a recuperação de formas ativas dos espermatozoides *in vitro*, que traduzem um prognóstico de fertilização *in vivo*. A principal é o teste de capacitação espermática. Está indicada nos casos de oligo e/ou astenozoospermia, para definição da técnica de reprodução assistida a ser indicada (FIV clássica, quando a quantidade de espermatozoides progressivos recuperados após o teste de capacitação for superior a 1 a 2 milhões ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide, quando a quantidade de espermatozoides progressivos recuperados após o teste de capacitação for inferior a 1 a 2 milhões).

### *Análise da integridade do DNA seminal*

A integridade do DNA pode ser analisada por meio de uma variedade de testes que avaliam o grau de fragmentação do DNA seminal. A maior ocorrência da fragmentação do DNA seminal parece correlacionar-se com a dificuldade de obter a gestação tanto por via natural quanto por meio das técnicas de reprodução assistida. Em geral, esses exames demonstraram alta sensibilidade e baixa especificidade.

Atualmente, não há evidências suficientes na literatura para sustentar a utilização rotineira dos testes de integridade do DNA na avaliação da infertilidade masculina. Além disso, não existem terapias comprovadas para corrigir as anormalidades encontradas nos exames.

### *Biópsia testicular*

Indicada para diferenciar quadros de azoospermia obstrutiva dos casos de azoospermia por falência germinativa (não obstrutiva); tem valor preditivo para obtenção de espermatozoides para ICSI. Os achados histopatológicos mais frequentes são:

- espermatogênese normal;
- hipoespermatogênese: redução quantitativa da linhagem germinativa no túbulo, que resulta em oligo ou azoospermia;
- parada de maturação das células germinativas: em que existem apenas alguns estágios da meiose no epitélio germinativo, não se completando a formação até espermatozoide;
- aplasia germinativa (ou síndrome das células de Sertoli): aqui, não há epitélio germinativo e o túbulo é formado apenas por células de Sertoli;
- hialinização testicular: substituição parcial ou total, do túbulo seminífero, por substância hialina. Nesse caso, conforme o grau de comprometimento, encontrar-se oligo ou azoospermia.

### *Exames de imagem*

- US escrotal: a maioria das alterações escrotais pode ser identificada durante o exame físico e inclui varicocele, agenesia ou hipoplasia dos ductos deferentes, alterações epididimárias e massas testiculares. A US auxilia nos casos em que o exame físico é duvidoso ou nos caso de suspeita de massas testiculares.

A indicação de Doppler no diagnóstico da varicocele subclínica é controversa, já que estudos não demonstraram benefício no tratamento desses casos.

- US transretal: indicada nos casos de hipospermia e nos casos suspeitos de obstrução dos ductos ejaculatórios. Pode identificar vesículas semi-

nais dilatadas ou hipoplásicas, dilatação dos ductos ejaculadores ou cistos prostáticos na linha média;

- deferentografia: atualmente em desuso. Pode auxiliar na confirmação de obstrução dos ductos deferentes.

#### *Avaliação genética*

Pacientes com infertilidade masculina apresentam maior probabilidade do que a população em geral de apresentarem mutação ou anomalia cromossômica. Dessa forma, cerca de 15% dos homens com azoospermia podem apresentar anormalidades no cariótipo, microdeleções do cromossomo X, ou mutação no gene da fibrose cística (*CFTR*). Além de importante para a investigação da etiologia da infertilidade, a avaliação genética também avalia o risco de transmissão de anomalias genéticas para a prole em casos de fertilização assistida ou ICSI.

#### *Cariótipo banda G*

As anormalidades cromossômicas ocorrem em até 6% dos homens inférteis, e sua prevalência aumenta quanto menor for a contagem seminal.

A realização de cariótipo com bandeamento G é recomendada para:

- homens com oligozoospermia grave (< 2 milhões de espermatozoides/mL) ou azoospermia;
- casais com história de abortamento habitual;
- casais com antecedentes de aberrações cromossômicas;
- doadores de sêmen.

#### *Pesquisa de microdeleções do cromossomo Y*

Aproximadamente 13% dos homens com azoospermia não obstrutiva ou oligospermia grave apresentam microdeleções do cromossomo Y. Essas micro-

deleções responsáveis pela infertilidade são localizadas nas regiões AZF a, b, ou c do cromossomo Y e podem ser detectadas por meio da análise da reação em cadeia da polimerase (PCR).

A identificação das microdeleções tem significado prognóstico e ético, já que não há relatos de recuperação de espermatozoide por meio da extração por biópsia de espermatozoide do testículo (TESE) nos pacientes com microdeleções do AZF a e b, enquanto eles são obtidos em 80% dos casos das microdeleções do AZF c. Dessa forma, em casos de azoospermia, pode-se solicitar a pesquisa de microdeleções das regiões AZF a, b, ou c do cromossomo Y antes de se realizar a biópsia testicular.

Pesquisa das mutações do gene da fibrose cística (*CFTR*)

Esta pesquisa é recomendada nas parceiras de homens com azoospermia obstrutiva por agenésia congênita dos ductos deferentes (CAVD). Caso a mulher apresente alguma mutação, deve-se proceder à pesquisa no parceiro.

Deve-se lembrar que a falha na detecção de anormalidades no *CFTR* em homens com CAVD não afasta a presença de mutação.

### **Considerações finais**

É fundamental que o médico ginecologista, que habitualmente acompanha a mulher desde a adolescência, exerça um papel educativo e preventivo em relação aos fatores evitáveis passíveis de comprometer a fertilidade humana. O peso corporal deve estar em faixas aceitáveis, pois desnutrição ou baixa gordura corporal, assim como a obesidade, são fatores que podem interferir na ovulação e no sucesso gestacional. Deve-se orientar, desde o início da vida da mulher, que ela utilize rotineiramente o preservativo masculino e/ou feminino para evitar as DST, além de evitar o fumo e o uso de drogas ilícitas, porque são hábitos devida que apresentam efeitos deletérios sobre a fertili-

dade humana. Além disso, é importante alertar que o avanço da idade se relaciona com maior risco de subfertilidade, aneuploidias fetais, complicações gestacionais e piora dos resultados das TRA, propiciando subsídios para que a mulher tome decisões conscientes sobre o seu planejamento reprodutivo. Sempre que possível, estimular a mulher a não adiar a maternidade para idade avançada e apresentar, quando pertinente, a possibilidade de criopreservação de oócitos como estratégia de tentativa de preservação de fertilidade.

A infertilidade conjugal apresenta elevada prevalência no Brasil e no mundo, acometendo 10 a 15% dos casais em idade reprodutiva. As consequências da infertilidade conjugal nem sempre são bem dimensionadas, podendo ser devastadoras para alguns casais. Recomenda-se proceder à investigação básica da infertilidade para casais sem sucesso gestacional após 1 ano de intercurso sexual regular sem uso de métodos contraceptivos, ou antes, nos casos de risco de ocorrência de subfertilidade feminina e/ou masculina.

As recomendações relativas à avaliação básica do casal infértil vêm sofrendo modificações nos últimos anos, sobretudo com a utilização mais rotineira dos procedimentos de reprodução assistida (TRA) para o tratamento da infertilidade conjugal. Observam-se que os diversos consensos de sociedades médicas vêm se tornando mais econômicos, com menos exames aplicados rotineiramente, procurando, após uma propedêutica mínima, individualizar o casal na procura da melhor opção terapêutica. Devem-se realizar todas as avaliações necessárias para a definição do diagnóstico, do prognóstico e da indicação terapêutica, no menor tempo possível, considerando os tratamentos disponíveis e aos quais o casal terá acesso. Deve-se buscar o balanço adequado entre não ser demasiadamente intervencionista, indicando procedimentos de reprodução assistida sem propedêutica prévia pertinente, e não postergar demais a indicação da terapêutica mais apropriada, realizando exames desnecessários e, eventualmente, comprometendo o prognóstico

do casal, especialmente nos casos de mulheres com idade avançada. O bom senso, aliado ao conhecimento de probabilidades de sucesso, deve nortear os clínicos para que atuem de maneira mais ou menos conservadora, dependendo da individualização do casal.

Uma sequência de investigação desejável a ser adotada rotineiramente, nos casos em que o casal procura inicialmente o ginecologista para avaliação da infertilidade, seria a seguinte:

- 1ª avaliação: avaliação clínica, solicitação de USTV e espermograma. Em casos individualizados, particularmente quando o ciclo menstrual é irregular, podem-se solicitar FSH, PRL e TSH; solicitar testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato e 17-hidroxiprogesterona na presença de sinais clínicos de hiperandrogenismo. A USTV com contagem de folículos antrais pode ser suficiente para se avaliar a reserva ovariana funcional. Adicionalmente, pode-se considerar a avaliação sorológica pensando-se no aconselhamento pré-concepcional.
- 2ª avaliação: se a USTV sugerir anormalidades intracavitárias uterinas, mas não for conclusiva, pode-se realizar a histeroscopia diagnóstica. Caso a avaliação inicial tenha identificado uma causa da infertilidade diferente de anovulação, encaminhar a paciente para um profissional com experiência na área. Se a avaliação for normal ou a causa de infertilidade for anovulação crônica, deve-se avaliar a permeabilidade tubária por US com contraste, HSG ou videolaparoscopia, dependendo da disponibilidade local e do quadro clínico apresentado pela paciente (para pacientes sintomáticas, com suspeita de endometriose ou doença inflamatória pélvica, sugerir a videolaparoscopia). Nos casos de anovulação crônica hipotalâmica ou SOP, sem outra causa de infertilidade associada ou com alterações seminais leves, pode-se proceder à indução da ovulação com

clomifeno ou letrozol, preferencialmente monitorando a resposta com pelo menos um exame de USTV entre o 10º e 12º dia do ciclo, para avaliar se a resposta ao tratamento foi insuficiente, adequada ou exagerada. Nos casos em que todos os exames forem normais, devem-se considerar tempo de infertilidade, idade da mulher e reserva ovariana para se decidir entre continuar tentando atingir a gravidez naturalmente ou recomendar ao casal que procure atendimento médico especializado.

### Referências bibliográficas

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of Infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013;99(1):63.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(2):302-7.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update). London: RCOG Press;2012.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update). London: RCOG Press;2013.
5. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M; Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007;87(3):466-76.
6. The Rotterdam ESHRE/ARM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7.
7. American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;86(S4):S148-S155.
8. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2013;19(3):251-8.

9. Dreyer K, Out R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014;102(3):821-5.
10. Swait P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64(3):486-91.
11. Coppus SF, Opmeer BC, Logan S, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BW. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Hum Reprod* 2007;22(5):1353-8.
12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S66-8.
13. Wallach EE. The uterine factor in infertility. *Fertil Steril* 1972;23(2):138-58.
14. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):685-718.
15. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(3 Pt 1):804-12.
16. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83(2):291-301.
17. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-24.
18. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):688-701.
19. The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 1): S123.
20. Shefi S, Turek PJ. Definition and current evaluation of subfertile men. *Int Braz J Urol* 2006;32(4):385-97.



21. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010;16(3):231-45.
22. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen. 5.ed. 2010.

# 5

## Propedêutica da incontinência urinária

FABIO LEAL LAIGNER BORGES

### Introdução

A incontinência urinária (IU) é acometida por distúrbios miccionais relacionados com alterações funcionais da bexiga e/ou da uretra. É uma afecção que assume relevância clínica quando a perda involuntária de urina torna-se um problema social ou higiênico. A prevalência da IU varia de 4,5 a 5,3%, sendo que apenas 25 a 50% das mulheres procuram atendimento médico. Nesse sentido, é importante que se faça uma abordagem correta da IU para que seu tratamento seja efetivo.

### Definição/descrição

A Sociedade Internacional de Continência (ICS) define a IU como toda perda involuntária de urina pelo ostio uretral externo que pode gerar problema de âmbito social.<sup>1-5</sup> A ICS aboliu a terminologia *stress incontinence* e padronizou a expressão *urinary stress incontinence*.<sup>2</sup> A definição original considerava IU as perdas de urina que causassem desconforto social ou higiêni-

co às pacientes,<sup>2</sup> tendo em vista que essa disfunção é mais abrangente, por determinar algumas limitações às mulheres em suas atividades cotidianas, profissionais e sociais, e impactar de modo negativo na qualidade de vida e proporcionar prejuízos sociais e econômicos, psicológicos<sup>5</sup> e inclusive sexuais relacionados à perda de urina.

Com a nova definição, a ICS preconiza que a IU seja descrita como um conjunto de fatores específicos e relevantes, como tipo, frequência, gravidade, fatores precipitantes, impacto social, efeitos na higiene e na qualidade de vida, medidas utilizadas para quantificar a perda e se a paciente procurou ou não obter ajuda para aliviar os sintomas.<sup>6</sup>

A IU é um problema importante de saúde pública em todos os países, em razão de sua alta incidência.<sup>7</sup> No Brasil, o percentual de mulheres que procura por assistência médica com queixa de perda de urina tem se mostrado significativo e estudos apontam que as taxas de procura por assistência médica são de 4, 6, 11 e 14%.<sup>1</sup> Calcula-se que essa disfunção acometa aproximadamente 17 milhões de mulheres norte-americanas, com ocorrência de 240 mulheres para cada 100 mil ao ano.<sup>7</sup>

A IU é uma afecção que constitui achado relativamente comum, com ocorrência que varia de 5% em mulheres jovens, em particular no período de transição de deficiência estrogênica (menopausa) e no climatério, a cerca de 50% nas idosas,<sup>1,2,7</sup> variando conforme a idade e a população estudada.<sup>1</sup>

A IU pode ser classificada nas seguintes formas: incontinência urinária de esforço (IUE) ou de estresse, que ocorre quando há perda involuntária de urina sincrônica a esforço, como espirro ou tosse; incontinência urinária de urgência ou urgeincontinência (IUU), que consiste na perda involuntária de urina associada à urgência miccional ou imediatamente precedida por ela; IU mista, que se caracteriza pela presença dos sintomas tanto de IUE quanto de IUU, em que o paciente desenvolve mudanças anatômicas vesicais e contra-

ções não inibidas do detrusor;<sup>1,3,6</sup> e a IU de extravasamento, considerada mais rara, que ocorre quando a bexiga não esvazia por completo durante a micção em razão da incapacidade na contração do músculo detrusor, de um defeito neurológico que afeta a capacidade do paciente em perceber a necessidade de urinar ou da manifestação de demasiada resistência à saída do fluxo urinário.<sup>8</sup>

### Quadro clínico

O quadro clínico de IU apresenta variações nos mecanismos que alteram o processo de micção.<sup>3</sup> Os sinais e os sintomas decorrentes da IU são: aumento da frequência miccional, noctúria, urgência, hiper-reflexia vesical, perda de urina ao esforço, incontinência no intercurso sexual, infecções urinárias e dor na bexiga.<sup>9</sup>

### Causas

A IU pode ser consequência de anormalidades da bexiga, causada por doenças neurológicas ou por alterações da força da musculatura pélvica,<sup>9</sup> ou seja, por qualquer fator que leve a pressão intravesical a exceder a pressão uretral máxima.<sup>10</sup> No caso da IUE, a causa é multifatorial, podendo acontecer em situações como: partos vaginais, cirurgias ginecológicas, suporte pélvico enfraquecido, hipermobilidade anatômica, prolapso vesical ou uterino, frouxidão tecidual e deficiência estrogênica, acarretando complicações geniturinárias.<sup>3</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente clínico<sup>11</sup> e, em regra, é considerado fácil e feito pelos próprios pacientes; a dificuldade está na distinção entre os diversos tipos de IU, principalmente nos pacientes mais idosos ou com capacidade de expressão limitada.<sup>12,13</sup> Inicialmente, a investigação deve ser conduzida com anamnese minuciosa, para a avaliação do início dos sintomas, e exame ginecológico, que deve reproduzir e caracterizar a perda de urina.<sup>1</sup>

**Diagnóstico diferencial**

A história clínica é fundamental, pois a correta identificação dos sintomas percebidos pela paciente é capaz de classificar a IU na maioria dos casos. É importante pesquisar a duração e a evolução dos sintomas, quantificar a gravidade das perdas urinárias e sua interferência na qualidade de vida. Além disso, é necessário inquirir sobre seus antecedentes patológicos e cirúrgicos, destacando a história ginecológica e obstétrica, bem como a medicação associada.<sup>14</sup>

No entanto, o Comitê de Investigação e Desenvolvimento da International Urogynecological Association desenvolveu *guidelines* para investigação e prática de clínicas em uroginecologia para a avaliação da IU feminina.<sup>8</sup> De acordo com o consenso, recomenda-se o uso de estudos que podem ser catalogados como medidas primárias e secundárias, conforme a Tabela 1.

**TABELA 1** Avaliação da Incontinência urinária<sup>8</sup>

<b>Medidas primárias</b>
Avaliação clínica inicial
Medidas de qualidade de vida
Diário miccional
Teste de esforço
Teste do penso
Mobilidade da uretra
<b>Medidas secundárias</b>
Testes urodinâmicos
Testes neurofisiológicos

Os exames físicos para a IU abrangem uma série de exames e testes. Em uroginecologia, o objetivo é reproduzir e caracterizar a incontinência, avaliar o suporte do assoalho pélvico e excluir distúrbios neurológicos e doenças pél-

vicas. O exame genital pode mostrar os sinais que auxiliam no diagnóstico da IU, como hipopostrogenismo, dermatite amoniacal, visualização de orifício fistuloso, tumorações e distopias genitais. Nesse momento, deve-se realizar a avaliação funcional da musculatura do assoalho pélvico, com exame do músculo elevador do ânus, o exame perineal e o exame retal.<sup>8</sup>

No exame físico realizado na criança, é necessário investigar a presença de bexiga palpável, anomalias genitais, dermatite amoniacal, deformidades ósseas e fazer uma avaliação do dorso e de membros inferiores.<sup>15</sup>

Os exames complementares incluem o diário miccional, que é o registro do paciente, em uma folha, do horário da ingestão de líquidos e do número e volume das micções, episódios de perdas e sintomas associados. Sua duração é variada, mas o adequado seria registrar pelo menos 3 dias.<sup>8,14</sup>

O teste dos pensos é uma avaliação semiobjetiva do volume das perdas que contempla o peso dos pensos quando da sua mudança. A urofluxometria e a avaliação de resíduos pós-miccional, que se caracterizam por serem testes não invasivos, de fácil execução, que oferecem informações sobre a fase de esvaziamento e permitem excluir a existência de resíduos pós-miccionais relevantes.<sup>14</sup>

Os estudos urodinâmicos incluem testes de complexidade diversa, como cistometria, estudo da pressão-fluxo, perfil uretral e eletromiografia esfinteriana, e podem ser associados à videofluoroscopia. As indicações para sua realização variam conforme a descrição de diversos autores. São indicados em casos de IUU e mistas, que não se resolvem com terapêuticas médicas, ou quando está programada uma cirurgia para correção da IUE.<sup>14</sup> Com as técnicas minimamente invasivas encontradas na atualidade, sem urgência associada, um exame objetivo e bem executado e uma cistometria simples são suficientes.<sup>14-16</sup>

Outros exames, como ecografia renovesical, uretrografia e cistoscopia, podem ser solicitados em função dos dados da história clínica e do exame objetivo.<sup>14</sup>

### Exames laboratoriais

A avaliação da IU deve incluir testes e exames que comprovem a doença e descartem infecção urinária, fístula, divertículo uretral, perturbação neuromuscular e defeitos do suporte pélvico.<sup>8</sup>

Nos exames laboratoriais, a análise do sedimento urinário e a urocultura são imprescindíveis, uma vez que a infecção do trato urinário pode ser a causa dos sintomas da IU. O estudo urodinâmico também é importante, pois permite caracterizar de modo mais preciso e objetivo o distúrbio urinário e facilita a orientação terapêutica e o acompanhamento das pacientes por meio da análise das pressões abdominal, vesical e uretral nas fases de enchimento e esvaziamento vesical.<sup>1</sup>

### Exame ginecológico

Os objetivos do exame clínico são reproduzir e caracterizar a perda urinária, descartar a presença de desordens neurológicas, avaliar a integridade do assoalho pélvico e excluir outras afecções pélvicas. Ele deve ser realizado em ambiente tranquilo e com boa iluminação sobre a vulva e o períneo. Procede-se à inspeção da vulva, seguida do exame especular e do toque bimanual.<sup>17</sup>

Investigam-se:

- presença de dermatite amoniacal: indica gravidade do caso;<sup>17</sup>
- sinais de hipoeestrogenismo: mucosa fina e friável, estenose de fôrnices vaginais, diminuição da rugosidade. Sabe-se que o hipoeestrogenismo pode determinar ou agravar a incontinência urinária de esforço;
- manobra de esforço: a paciente deve realizar manobra de esforço, como tossir, com a bexiga confortavelmente cheia e após esvaziamento vesical. A perda de urina sincrônica ao esforço evidencia a incontinência de esforço e descarta a incontinência urinária extrauretral. Perda de urina

assincrônica à manobra de esforço sugere hiperatividade vesical. A perda urinária até 20 minutos após esvaziamento completo da bexiga é altamente sugestiva de IU por defeito esfinteriano. Caso não ocorra perda de urina com a paciente em posição ginecológica, deve-se repetir o esforço em posição ortostática com bexiga cheia;<sup>17</sup>

- presença de distopias genitais: pode haver associação entre prolapso genital e IU. É relativamente frequente a associação de prolapso uterino ou distopia de parede vaginal anterior com a IUE e a bexiga instável. No entanto, o grau de prolapso genital não se associa à intensidade nem ao tipo de perda urinária. Em relação ao prolapso uterino, sabe-se que a IU é menos frequente à medida que há aumento do grau de prolapso;<sup>17</sup>
- teste do cotonete (*Q-tip test*): consiste na introdução de um cotonete estéril lubrificado com gel anestésico na uretra. Durante a manobra de Valsalva, afere-se a medida do ângulo formado pelo cotonete e o eixo horizontal. Alteração acima de 30° indica hipermobilidade do colo vesical. Esse teste tem baixas especificidade e sensibilidade para o diagnóstico da IU, não tendo mais utilidade prática;<sup>17</sup>
- teste de Bonney e Marshall-Marchetti: consiste em observar a interrupção da perda urinária ao esforço após elevação da junção uretrovesical pelos dedos indicador e médio do examinador (teste de Bonney) ou por duas pinças de Allis (teste de Marshall-Marchetti). Inicialmente idealizado para identificar se o reposicionamento do colo vesical corrigiria a IU. Foi abandonado, pois verificou-se que, durante o teste, a perda urinária era interrompida pela compressão da uretra ou pela simulação da função dos ligamentos da parede vaginal anterior;<sup>17</sup>
- exame neurológico: doenças neurológicas podem iniciar-se com perda do controle vesical. Devem-se avaliar a marcha, o equilíbrio, a força e os reflexos dos membros inferiores, bem como a sensibilidade do perí-



neo. Apesar de estar ausente em 20% das pacientes neurologicamente normais, o reflexo sacral deve ser pesquisado por meio do reflexo bulbocavernoso (ao estimular o clitóris, há contração do músculo bulbocavernoso) e do reflexo anocutâneo (ao estimular a pele próxima ao ânus, há contração do esfíncter anal);<sup>17</sup>

- avaliação funcional do assoalho pélvico: proporciona a noção da capacidade de contração do assoalho pélvico, bem como a manutenção dessa contração na vigência de exercício físico. Apresenta relevância clínica no tratamento conservador da IU, por facilitar o manejo terapêutico. Devem-se avaliar a força de contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico e o tônus do esfíncter do ânus.<sup>17</sup> Entre as técnicas de avaliação do assoalho pélvico, a descrita por Ortiz<sup>18</sup> mostra-se simples e de fácil execução durante o exame ginecológico: ao exame vaginal, solicita-se à paciente que contraia e mantenha a contração dos músculos perineais ao redor do dedo do examinador. Assim, gradua-se a capacidade de contração dessa musculatura, avaliando-se, de modo mais objetivo, a função muscular do assoalho pélvico.<sup>17</sup>

### **Predisposição**

Existem várias condições que predis põem à ocorrência da IU e que podem estar relacionadas com a fisiopatologia dessa doença. Essas condições incluem:

- insuficiência cardíaca;
- diabetes;
- doença pulmonar obstrutiva crônica;
- distúrbios neurológicos;
- acidente vascular cerebral;
- demência;
- esclerose múltipla;

- distúrbios cognitivos;
- distúrbios do sono, como apneia do sono.

É consensual que a etiologia da IU é multifatorial. Estudos epidemiológicos e clínicos permitiram identificar vários fatores de risco que alguns autores sintetizaram na 3ª e 4ª International Consultation on Incontinence: fatores de predisposição ou intrínsecos; fatores obstétricos e ginecológicos; fatores potenciadores ou ambientais,<sup>8</sup> como apresenta a Tabela 2.

**TABELA 2** Fatores de risco de incontinência urinária<sup>8</sup>

**Predisponentes ou intrínsecos**

Etnia, predisposição familiar, anormalidades anatômicas e neurológicas

**Fatores intrínsecos**

Gravidez, parto e paridade

Efeitos colaterais da cirurgia pélvica e radioterapia

Prolapso genital

**Fatores promotores**

Idade, comorbidade, obesidade, obstipação, fumo, atividades ocupacionais, infecções urinárias, menopausa e medicação

Os fatores obstétricos e ginecológicos referem-se principalmente a gravidez, parto, paridade, efeitos colaterais da cirurgia pélvica e radioterapia e cirurgia de correção de prolapsos. São fatores potencializadores: idade, comorbidades, obesidade e condições que provoquem aumento da pressão intra-abdominal, além de obstipação, atividades ocupacionais e recreativas, doenças pulmonares e hábito de fumar, infecção do trato urinário, menopausa, deficiência cognitiva e medicamentos.<sup>8</sup>

## Prevenção

A prevenção abrange a realização de exercícios perineais, visando a aumentar a força do esfíncter externo da bexiga; fortalecer a musculatura pélvica, mais especificadamente o músculo elevador do ânus; evitar contraturas; manter a tonicidade muscular e melhorar a capacidade de recrutamento da musculatura, a transmissão de pressões na uretra e também a coordenação reflexa durante o esforço, reforçando, assim, o mecanismo de continência.<sup>16,17</sup>

## Referências bibliográficas

1. Prado DS, Lima TI, Mota VPLP. Conhecimento sobre incontinência urinária em dois grupos de mulheres de diferentes níveis socioeconômicos. *Revista Brasileira de Ciências Médicas e da Saúde* 2013;2(2):12-7.
2. Oliveira E, Castro RA, Takano CC, Zucchi, Araújo MP, Sartori MGF, Glória MJB. Mecanismos de continência e teoria Integral da Incontinência urinária feminina. *Revista Femina* 2007;35(4):205-11.
3. Cardoso KKB, Delfino MM. Intervenção fisioterapêutica na Incontinência urinária de esforço causada pela endometriose: estudo de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 2014;6(2):704-10.
4. Oliveira KAC, Rodrigues ANC, Paula AB. Técnicas fisioterapêuticas no tratamento e prevenção da incontinência urinária de esforço na mulher. *Revista Eletrônica F@pciência* 2007;1(1):31-40.
5. Torrealba FCM, Oliveira DR. Incontinência urinária na população feminina de Idosas. *Ensaio e Ciência Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde* 2010;14(1):159-75.
6. Oliveira E, Zuliani LMM, Ishikawa J, Silva SV, Albuquerque SSR, Souza MB, et al. Avaliação dos fatores relacionados à ocorrência da incontinência urinária feminina. *Rev Assoc Méd Bras* 2010;56(6): 688-90.
7. Tanuri, ALS Feldner Jr PC, Bella ZIK, Castro RA, Sartori MGF, Glória MJB. "Sling" retropúbico e transobturatório no tratamento da Incontinência urinária de esforço. *Rev Assoc Méd Bras* 2010;56(3):348-54.
8. Mascarenhas T. Disfunções do pavimento pélvico: Incontinência urinária e prolapso dos órgãos pélvicos 2010;1(1):97-139.
9. Melo BES, Freitas BCR, Oliveira VRC, Menezes RL. Correlação entre sinais e sintomas de incontinência urinária e autoestima em Idosas. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2012;15(1):41-50.

10. Hilgä R, Lopes MHB, Reis MJ. Fatores de risco para Incontinência urinária na mulher. *Rev Esc Enferm USP* 2008;42(1):187-92.
11. Vasconcelos MMA, Lima EM, Vaz GB, Silva THS. Disfunção do trato urinário inferior: um diagnóstico comum na prática pediátrica. *J Bras Nefrol* 2013;35(1):57-64.
12. Botelho F, Silva C, Cruz F. Incontinência urinária feminina. *Acta Urológica* 2007; 24(1):79-82.
13. Feldner Jr PC, Sartori MGF, Lima GR, Baracat EC, Glirão MJB. Diagnóstico clínico e subsidiário da Incontinência urinária. *Rev Bras GinecoloObstetr* 2006;28(1):54-62.
14. Dias JS, Parada B, Vendeira PA. Urologia em 10 minutos. 2010. Disponível em: <<http://www.apurologia.pt/pdfs/Uro-10-min.pdf>>. Acessado em 10 de Janeiro de 2015.
15. D'Ancona CAL, Castro N, Sabaneff J, Queme FAO. Incontinência urinária: propedêutica. Projeto diretrizes. Sociedade Brasileira de Urologia. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 27 de junho de 2006: 1-11.
16. Freitas F, Menke CH, Rivoli WA, Passos EP. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artmed;2011. p.238-53.
17. Castro RA, Palhares DJ, Sartori MGF, Batista MJ, Glirão C. Propedêutica clínica da incontinência urinária de esforço. UNIFESP - Escola Paulista de Medicina 2006. Disponível em: <<http://www.uroginecologia.com.br/index/?q=node/23>>. Acessado em 05 de janeiro de 2015.
18. Ortiz OC, Nunez FC. Valoración dinámica de la disfunción perineal de clasificación. *Boletim Sociedad Latino Americana Uroginecologia y Cirurgia Vaginal* 1994;1(2):7-9.

### Leitura suplementar

1. Oliveira KAC, Rodrigues ABC, Paula AB. Técnicas fisioterapêuticas no tratamento e prevenção da Incontinência urinária de esforço na mulher. *Revista Eletrônica F@p@ciência* 2007;1(1):31-40.

# 6

## Dor abdominal aguda na mulher

EDUARDO VIEIRA DA MOTTA

JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR

EDMUND CHADA BARACAT

### Introdução

As dores agudas abdominal e pélvica são sintomas comuns em mulheres de todas as idades e estão associadas a diversos diagnósticos de diferentes morbidades e mortalidades.

O diagnóstico adequado permite a indicação de tratamentos clínicos ou cirúrgicos e determina as pacientes que necessitam de internação hospitalar ou que podem ser acompanhadas ambulatorialmente. Infelizmente, há casos em que a definição diagnóstica não é prontamente possível, mesmo com o emprego de exames subsidiários, o que pode proporcionar intervenções cirúrgicas desnecessárias ou mesmo atraso na instituição terapêutica.

Dessa forma, é importante que a avaliação médica dessas pacientes seja realizada de maneira cuidadosa, com elaboração de história clínica minuciosa, exame físico detalhado e emprego com discernimento da propedêutica complementar disponível.

É interessante observar que, historicamente, apesar do desenvolvimento do conhecimento médico e da maior disponibilidade de métodos propedêuticos auxiliares, o diagnóstico de dor abdominal aguda (não decorrente de trauma) tem apresentado pouca melhora na especificidade diagnóstica, apesar dos maiores custos da investigação.<sup>1</sup>

Nesse sentido, é importante salientar que, em muitas situações ambivalentes quanto à natureza da doença, a observação clínica e a reavaliação da paciente podem permitir que a progressão natural do processo fisiopatológico tornem o diagnóstico mais típico e identificável, tanto no que se refere à necessidade de intervenção quanto à resolução. Para tanto, o médico deve estar atento para obter as informações pertinentes possíveis no ambiente do atendimento, identificar as condições de risco imediato à vida e esclarecer a paciente quanto ao desenvolvimento dos processos investigativos.<sup>2</sup>

É importante considerar a possibilidade de gravidez em todas as mulheres na menacme que apresentem dor abdominal ou pélvica aguda. Condições do ciclo gravídico-puerperal podem determinar quadros de dor aguda, como em gravidez ectópica ou abortamentos, ou o quadro emergencial pode se sobrepor à gravidez. Diversas situações de abdome agudo cirúrgico e não cirúrgico ocorrem em mulheres grávidas e não grávidas, como apendicite, obstrução intestinal, úlcera perforada, diverticulite; sua abordagem pode ser modificada pela presença da gravidez.

### **Avaliação Inicial**

A avaliação inicial é feita por meio de história clínica orientada pela queixa da dor, caracterizando-a adequadamente. Devem ser levantados antecedentes de doenças e cirurgias, uso de medicamentos e contracepção, atividade e práticas sexuais, ciclos menstruais e data de última menstruação, gestações e partos.

O exame clínico deve avaliar parâmetros vitais, posturas antálgicas, padrão de hidratação, coloração de mucosas, turgor, circulação periférica, inspeção física com ausculta pulmonar e cardíaca e exame abdominal e pélvico. Especificamente quanto ao exame ginecológico, devem-se observar sinais de violência e traumas genitais, conteúdo vaginal (p.ex., sangue, corrimento), toque vaginal e caracterização de útero e anexos.

O exame clínico do abdome deve incluir inspeção (p.ex., distensão, ascite, escavado) e identificação de pontos de resistência ou rigidez, locais de maior sensibilidade e dor por descompressão. Os diversos pontos de hérnias anatômicas devem ser explorados, assim como locais de incisões cirúrgicas prévias. A ausculta pode identificar o padrão de movimento intestinal, estalidos, hiperatividade ou ausência de movimentos (íleo sugerido por ausência de movimentos após 2 minutos de ausculta). O toque retal está especialmente indicado na suspeita de sangramento digestivo. Em mulheres com hímen íntegro, especialmente crianças e adolescentes, o toque retal, substituindo o vaginal, deve ser realizado apenas em situações de exceção, pois os métodos de imagem são adequados para muitas dessas avaliações.

A presença de peritonite pode ser inferida apenas com rigidez abdominal ou dor localizada. Por outro lado, apesar da descompressão brusca positiva sugerir peritonite, apresenta índice de falso-positivo em cerca de 25% dos casos.

O ginecologista deve estar atento a realizar todos os passos da investigação clínica da dor aguda e não se limitar ao exame ginecológico exclusivamente. É importante observar que há sobreposição entre localização e intensidade da dor em diversos diagnósticos diferenciais, como listado na Tabela 1.

**TABELA 1** Localização e Intensidade de dor abdominal aguda em diferentes diagnósticos diferenciais<sup>3</sup>

	Dor na FID	Dor na FIE	Dor na FIE e na FID	Febre	Náusea e vômito	Leucocitose	Choque
Apendicite	+++	+/-	+/-	+	+/-	+	+/-
DIPA	+	+	+	+/-	+	+/-	+/-
Abscesso tubo-ovariano	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Endometriose	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-
Cisto ovariano	+/-	+/-	-	-	+/-	-	+/-
Torção anexial	+/-	+/-	-	-	+	-	Raro
Complicação de leiomiomas	+/-	+/-	+	-	-	-	Raro
Gravidez ectópica	+/-	+/-	+/-	-	-	-	+/-

DIPA: doença inflamatória pélvica aguda; FID: fossa ilíaca direita; FIE: fossa ilíaca esquerda.

A característica clínica da dor está relacionada ao seu local de origem. A dor de origem visceral, causada por distensão, inflamação ou isquemia do órgão (incluindo os sólidos), localiza-se em topografia conforme sua origem embriológica: quando o agravo for na porção proximal do trato digestório, a dor será no epigástrico; se na porção média, na região umbilical; se na porção distal, no hipogástrico.

Caso a dor decorra de processo inflamatório próprio da parede ou do peritônio parietal, a localização será no dermatomo acima ao do estímulo.

É importante observar que a dor referida, como na observada no ombro por estímulo diafragmático, é apenas sintoma, e não sinal (a manipulação do ombro não piora ou exacerba a sua intensidade).



**Etiologia**

A dor abdominal aguda não traumática representa de 20 a 40% das admissões hospitalares e os diagnósticos diferenciais devem considerar hipóteses conforme sexo, idade e antecedentes. A apendicite aguda é o diagnóstico mais prevalente, porém as dificuldades e falhas diagnósticas iniciais ocorrem em mais da metade dos casos.

Em mulheres na menacme, é comum não se identificar etiologia específica. Geralmente, são quadros de dor abdominal hipogástrica sem febre, ou leucocitose (leucócitos > 10.000 células/mm<sup>3</sup>), ou sinais clínicos de peritonite, ou instabilidade hemodinâmica; e com evolução inferior a 7 dias. Nessas condições, é possível a opção por conduta conservadora e observação da própria evolução da doença, postergando procedimentos investigativos mais elaborados e custosos.<sup>4,5</sup>

A Tabela 2 apresenta os principais diagnósticos diferenciais em dor abdominal e pélvica aguda em mulheres na menacme e os respectivos achados clínicos mais frequentemente associados.

**TABELA 2** Principais diagnósticos diferenciais em dor abdominal/pélvica aguda em mulheres na menacme

Clínica	Hipótese
Náusea e vômito	Apendicite, torção anexial
Dor migratória	Apendicite
Dor na FID	Apendicite, litíase, torção, cisto roto
Febre	Apendicite, DIPA, pielonefrite
Corrimento vaginal	DIPA
Dor pélvica bilateral	DIPA

(continua)

**TABELA 2** Principais diagnósticos diferenciais em dor abdominal/pélvica aguda em mulheres na menacme (*continuação*)

Clinica	Hipótese
Dor à mobilização uterina	DIPA
Corrimento purulento cervical	DIPA
Dismenorrea	Endometriose, mioma, adeniose
Dispareunia	Endometriose, cisto ovariano
Disúria	ITU, DIPA
Hematúria	Litíase, ITU
Dor na FIE	Diverticulite, litíase, cisto ovariano roto
Dor no meio do ciclo menstrual	Ovulação
Dor com padrão de irradiação inguinal	Litíase, torção anexial
Urgência urinária	ITU
Sangramento genital	Gravidez ectópica, leiomioma
Massa anexial ao toque vaginal	Cisto, gravidez ectópica, endometriose, mioma, diverticulose, DIPA
Hipotensão	Gravidez ectópica, cisto hemorrágico

FID: fossa ilíaca direita; DIPA: doença inflamatória pélvica aguda; ITU: Infecção no trato urinário; FIE: fossa ilíaca esquerda.

A abordagem inicial de toda paciente com dor abdominal aguda deve ser sistematizada no sentido de definir o risco à vida, pois em situações de grande instabilidade hemodinâmica ou infecciosa, o foco do atendimento deve ser a reanimação; já nos casos estáveis, é possível direcionar a avaliação para investigação sistematizada com elaboração de hipóteses diagnósticas.

O atendimento em situações de urgência e emergência deve ser sempre sistematizado dentro dos princípios hierarquizados de avaliação das vias

aéreas, ventilação e circulação (A – *airway*; B – *breathing*; C – *circulation*), seguidas das limitações e restrições (D – *disability*) e visualização do paciente como um todo (E – *exposure*). Devem-se prover monitoração, acessos vasculares e ter ajuda nesses procedimentos.

### **Avaliação laboratorial geral**

O diagnóstico de gravidez por meio da dosagem da fração beta da gonadotrofina (beta-hCG) deve ser sempre realizado em mulheres na idade reprodutiva, pelos riscos descritos.

Os principais exames laboratoriais associados à identificação de processo inflamatório em urgência são contagem de leucócitos e de proteína C reativa (PCR). Apesar de apresentarem correlação com a intensidade de processos inflamatórios, a interpretação deve ser feita com cuidado. Podem ser considerados indicadores de quadros mais graves quando a leucocitose estiver acima de 15.000/mL e a PCR acima de 5 mg/dL. A quantificação da velocidade de hemossedimentação (VHS), apesar de refletir processo inflamatório, tem sido menos empregada em razão da melhor condição de avaliação e seguimento proporcionada pela PCR.<sup>6</sup>

Os valores hematimétricos apresentam valor nos casos de sangramento suspeito ou evidente, assim como a tipagem para eventual transfusão de hemoderivados nos casos de instabilidade hemodinâmica.

Queixas urinárias merecem avaliação de sedimento urinário e cultura.

Inicialmente, outros parâmetros laboratoriais, como amilase, ureia, creatinina, glicemia, enzimas hepáticas, eletrólitos, coagulação, gasometria e culturas (p.ex., sangue, feridas e colo uterino) devem ser levados em conta diante das hipóteses diagnósticas consideradas ou antecedentes pessoais específicos, como diabetes, uso de anticoagulantes, etc.

## Apendicite

Apendicite aguda é o principal diagnóstico de dor aguda abdominal/pélvica, acomete todas as faixas etárias e é a principal emergência cirúrgica abdominal não relacionada a trauma. Cerca de 10% dos casos ocorrem antes dos 10 anos de idade e outros 10% acima dos 50 anos. Nesses extremos etários, encontra-se a maior frequência de perfuração e peritonite disseminada como complicações.<sup>7</sup>

A maioria dos casos ocorre na faixa etária correspondente à menacme, quando os sinais e os sintomas se confundem com diferentes doenças ginecológicas, como salpingite/doença inflamatória pélvica aguda (DIPA), cistos ovarianos, endometriose e gravidez, acarretando erros diagnósticos e abordagens inadequadas.<sup>8</sup>

O sintoma mais comum é a dor abdominal aguda, que pode associar-se a anorexia, náusea, vômitos e diarreia. A história clínica clássica é a dor periumbilical com migração para a fossa ilíaca direita (FID), com valor preditivo positivo para o diagnóstico de 90%. Febre e leucocitose podem não estar presentes nos casos iniciais e são relatadas em cerca de 30% dos casos.<sup>3</sup>

Os principais achados de exame clínico são dor e sinais de irritação peritoneal na FID (sinal de Blumberg). Outros achados clínicos incluem o sinal de Rovsing (dor na FID desencadeada pela compressão do cólon sigmoide em fossa ilíaca esquerda/flanco esquerdo, deslocando conteúdo gasoso para o ceco e promovendo sua distensão), o sinal do obturador (dor na FID desencadeada pela flexão e rotação interna da coxa direita, promovendo distensão do peritônio inflamado na FID), o sinal do músculo psoas (dor em FID desencadeada por extensão da coxa direita, distendendo o peritônio inflamado da FID).

O exame ginecológico pode revelar conteúdo vaginal habitual, mas o toque pode desencadear dor na projeção do anexo direito, especialmente quan-

do o apêndice apresenta localização pélvica. Nos casos de abscesso apendicular ou apêndice perfurado, a presença de pus na pelve pode desencadear dor em toda a região, inclusive com a manipulação uterina, dificultando o diagnóstico diferencial com DIPA.

Classicamente, a apendicite tem apresentação clínica de dor com padrão migratório inicial e localização preferencial na FID, associada a sintomas gastrointestinais, enquanto na DIPA a dor já se inicia em projeção pélvica, costuma ser bilateral e não se associa a sintomas gastrointestinais. Dor pélvica que se inicia nos dias subsequentes ao da menstruação apresenta maior probabilidade de DIPA.

É fundamental estar atento à possibilidade de que pacientes com outras afecções ginecológicas, como endometriose, cisto de ovário e indução de ovulação também podem ter doenças superajuntadas.

Nos casos em que a apresentação clínica não for suficiente para elucidação diagnóstica, o método de imagem complementar preferencial é a tomografia computadorizada (TC) com identificação de alterações inflamatórias do apêndice (espessamento da parede do apêndice  $\geq 3$  mm], dilatação do apêndice  $\geq 6$  mm], não penetração do contraste no interior do apêndice, borramento [edema inflamatório] ou coleção líquida periapendicular).<sup>9</sup>

A ultrassonografia por via abdominal ou transvaginal pode ser utilizada como complemento à TC, especialmente quando os achados desta última forem inespecíficos ou sugerirem doença ginecológica ou, ainda, na possibilidade de gravidez, para se evitar radiação ionizante. A via transvaginal melhora a especificidade da análise do útero e anexos, mas é pouco útil para avaliação da loja apendicular.

Os sinais ultrassonográficos de apendicite incluem a identificação do apêndice (estrutura tubular de origem no ceco) que, pelas alterações inflamatórias, não é compressível, não apresenta peristalse e tem diâmetro aci-

ma de 6 mm. A identificação de fecalito como agente associado à apendicite pode ser realizada tanto pela ultrassonografia como pela TC.<sup>10</sup>

Em gestantes, a ultrassonografia é o método de imagem de escolha na suspeita de apendicite, especialmente durante o primeiro e o segundo trimestre, sendo a ressonância magnética (RM) o método complementar ou alternativo, especialmente durante o terceiro trimestre, quando o útero desloca o apêndice posteriormente.

Historicamente, o diagnóstico falso-positivo de apendicite, diante de outras possibilidade diagnósticas, especialmente DIPA, é maior em mulheres jovens. Nesse sentido, a laparoscopia tem se mostrado especialmente importante nesse grupo de pacientes por propiciar visualização direta da cavidade peritoneal e melhor definição diagnóstica.<sup>11</sup> Em gestantes, não se recomenda a laparoscopia depois de 20 semanas de gestação.

O tratamento padrão é a apendicectomia, seja por laparotomia ou por laparoscopia.

### **Doença inflamatória pélvica aguda (DIPA)**

Infecção do trato genital superior (acima do orifício interno do canal cervical) com acometimento isolado ou associado de endométrio, miométrio, tubas, ovários e peritônio pélvico decorre da infecção e da inflamação por via ascendente de agentes microbianos a partir da flora vaginal, o que inclui bactérias da flora habitual vaginal e intestinal ou mesmo patógenos de transmissibilidade sexual. Entre os principais agentes encontram-se *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Prevotella*, bacteroides, difteroides, anaeróbios e *Streptococci*. Na maioria dos casos, há associação de agentes, daí se considerar uma gênese polimicrobiana, sendo os mais encontrados *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*.

isolados ou associadamente. Nos casos de abscessos, há maior prevalência de anaeróbios. A disseminação desses agentes pode ocorrer por contiguidade ou por disseminação linfática e sanguínea localmente.<sup>12</sup>

Ocorrem principalmente em mulheres em idade reprodutiva e com atividade sexual, especialmente entre 20 e 40 anos de idade. Os fatores de risco assemelham-se aos de doença sexualmente transmissível (DST), como multiplicidade de parceiros sexuais, uso e abuso de drogas, baixa condição socioeconômica e educacional, dificuldade de acesso a instituições de saúde e não utilização de métodos contraceptivos de barreira.<sup>12,13</sup>

Dentre as principais consequências dessa infecção está o comprometimento da fertilidade, o maior risco de gravidez ectópica, formação de abscessos e dor pélvica crônica.

O quadro clínico inclui dor pélvica insidiosa, sem padrão migratório, que pode acometer todo o hipogástrio, mas também ser localizada em uma das fossas ilíacas. Comumente a dor aparece após a menstruação. Eventualmente, pode haver dor lombar referida ou sintomas urinários como disúria e frequência. Quando na FID, o diagnóstico diferencial com apendicite deve ser considerado. Febre e sintomas gastrointestinais são pouco frequentes.

É possível, mas não necessário, associar-se a corrimento vaginal sugestivo de vaginose ou com secreção mucopurulenta. Nos casos de endometrite, pode haver sangramento irregular em pequena quantidade associado a cólica.

O exame clínico é de dor à palpação abdominal infraumbilical, com possibilidade de irritação peritoneal e descompressão brusca positiva em fossas ilíacas. O conteúdo vaginal pode corresponder ao de vaginose ou pode ser observada secreção mucopurulenta cervical. O toque vaginal característico é de dor à mobilização cervical e/ou dor à palpação anexial. No entanto, nos casos incipientes, o exame clínico pode ser inconclusivo.<sup>14</sup>

Laboratorialmente, o achado de leucocitose ou elevação de PCR pode estar presente; além disso, a identificação de infecção cervical por *Neisseria* ou clamídia pode favorecer o diagnóstico.

Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estabelecem os seguintes critérios para diagnóstico de DIPA:<sup>14</sup>

- mínimos:
  - dor/espessamento anexial (sensibilidade de 95% em mulheres de risco);
  - dor à mobilização do colo uterino;
  - ausência de outras causas que justifiquem os sinais anteriores.
- critérios complementares:
  - temperatura oral acima de 38,3°C;
  - corrimento mucopurulento;
  - leucócitos em esfregaço cervical (sensibilidade de 88,9%, especificidade de 19,4%);
  - identificação de neisseria ou clamídia cervical;
  - PCR elevada.

O diagnóstico, se necessário, é confirmado por laparoscopia, ou pela constatação de abscesso pélvico ou tubo-ovariano à ultrassonografia ou, ainda, pela identificação de endometrite por meio de biópsia endometrial; procedimentos nem sempre exequíveis na prática.

Nesse sentido e em virtude das complicações citadas, sugere-se que o diagnóstico seja considerado e que seja instituída terapêutica empiricamente na suspeição clínica e no achado de dor ou espessamento anexial ao toque vaginal, febre e aumento de velocidade de hemossedimentação (VHS).<sup>15</sup>

A ultrassonografia pode ser complementar para o diagnóstico, especialmente para avaliar diagnósticos diferenciais, como apendicite, cistos ovaria-



nos e gravidez. Nos casos iniciais, os achados ultrassonográficos compatíveis são pouco específicos e aparecem à medida que o processo infeccioso e inflamatório progride.

Pela via transvaginal pode-se observar espessamento endometrial com ou sem conteúdo líquido; os ovários podem apresentar sinais de edema com aumento de volume e deslocamento folicular para a periferia; as tubas uterina – normalmente não visualizadas à ultrassonografia – podem ter conteúdo líquido, paredes espessadas ou estarem distendidas. A análise por Doppler pode identificar a hipervascularização do processo inflamatório.<sup>16</sup>

A TC tem pouco emprego no diagnóstico inicial de DIPA, uma vez que não existem sinais específicos, como achados que incluem edema dos planos anatómicos pélvicos, pequena quantidade de líquido livre na pelve e/ou na cavidade endometrial e edema ovariano. Contudo, nos casos mais severos, a identificação de abscessos, seus limites e correlação com outras estruturas intra-abdominais pode ser útil no planejamento terapêutico e a TC também tem importância na avaliação de diferenciais como apendicite, diverticulite e peri-hepatite.<sup>17</sup>

A ressonância magnética (RM) apresenta boa sensibilidade para avaliação de inflamação tubária com identificação de edema e líquido no seu interior, inflamação ovariana conferida pelo aspecto policístico (edema estromal com folículos dispersos na periferia), líquido livre e coleções anexiais. Abscessos tubo-ovarianos aparecem como coleções de paredes espessadas, irregulares, com sinal de baixa intensidade em T1 e de iso a alta intensidade em T2.

Também é possível a realização de diagnósticos diferenciais ginecológicos como torção anexial e gravidez ectópica, e mesmo de não ginecológicos.<sup>18</sup>

A principal limitação do uso da RM é sua disponibilidade e custo, especialmente quando comparados aos da ultrassonografia.

A laparoscopia não é rotineiramente empregada no diagnóstico de DIPA, porém se constitui instrumento diagnóstico e terapêutico nos casos em que a avaliação clínica e a propedêutica complementar não se mostraram adequadas e há deterioração da condição clínica da paciente. A visualização direta da cavidade peritoneal e dos órgãos genitais permite a identificação do processo inflamatório pelo edema e pela hiperemia dessas superfícies, além da possibilidade de diagnosticar e tratar outras doenças como causa da dor. É importante que toda a cavidade peritoneal seja inspecionada para descartar diferentes etiologias de dor. O apêndice deve ser sistematicamente identificado e avaliado. Além do diagnóstico, a laparoscopia permite lavar e irrigar extensivamente a cavidade peritoneal com solução fisiológica, sem necessidade de soluções com antibióticos. Nos casos de abscesso, drenagem e debridamento de tecido inflamatório e necrótico, deve ser realizada com cuidado diante da friabilidade dos tecidos.

Os casos de DIPA podem ser classificados, conforme a intensidade do processo infeccioso e inflamatório, em: casos leves (endometrite e salpingite aguda sem peritonite), moderados (sinais de peritonite com comprometimento tubo-ovariano) e graves (abscesso pélvico e pelviperitonite).

O tratamento é feito primariamente por antibioticoterapia empírica, considerando a gênese polimicrobiana e a cobertura para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Nos casos leves, não há concordância quanto à necessidade sistemática de cobertura para anaeróbios.

Nos casos leves, a proposta do CDC<sup>14</sup> é:

- doxiciclina 100 mg, via oral (VO), 2 vezes/dia, por 10 a 14 dias.

O CDC recomenda a aplicação de ceftriaxona 250 mg, via intramuscular (IM), dose única, ou cefoxetina 2 g, IM, associado a probenecida 1 g, VO, como forma de garantir o tratamento de *Neisseria*.

Outros regimes orais estudados incluem:

- movifloxacino 400 mg/dia, por 10 a 14 dias;
- ofloxacino 400 mg, 2 vezes/dia, por 10 a 14 dias;
- ciprofloxacino 250 mg, 2 vezes/dia, por 10 a 14 dias;
- levofloxacino 500 mg/dia, por 10 a 14 dias;
- amoxicilina/ácido clavulânico 875 mg, 2 vezes/dia, por 10 a 14 dias;
- azitromicina 500 mg, via endovenosa (dose única), seguida por azitromicina 250 mg/dia por 6 dias.

Em casos moderados ou diante da possibilidade de infecção associada por anaeróbios, pode-se considerar o emprego concomitante de metronidazol 500 mg, VO, 2 vezes/dia. A associação do metronidazol provê tratamento para vaginose bacteriana associada. No entanto, os efeitos gastrointestinais adversos do metronidazol podem dificultar a adesão ao tratamento.

Pacientes em esquema ambulatorial devem ser reavaliadas em até 72 horas e, nos casos de não melhora ou piora, o diagnóstico e a terapêutica devem ser revistos.

Em pacientes que não toleram regimes orais ou que apresentam abscesso ou comprometimento sistêmico, a opção por regimes parenterais sugeridas pelo CDC<sup>14</sup> inclui:

- cefoxitina 2 g, via intravenosa (IV), a cada 6 horas **mais** doxiciclina 100 mg (IV ou VO), a cada 12 horas;
- clindamicina 900 mg, IV, a cada 8 horas **mais** gentamicina, dose inicial IV ou IM (2 mg/kg de peso), seguida por dose de manutenção (1,5 mg/kg), a cada 8 horas;
- ampicilina/sulbactam 3 g, IV, a cada 6 horas **mais** doxiciclina 100 mg (IV ou VO), a cada 12 horas;

- metronidazol 500 mg, IV, a cada 8 horas **mais** gentamicina, dose inicial IV ou IM (2 mg/kg de peso), seguida por dose de manutenção (1,5 mg/kg) a cada 8 horas **mais** penicilina G cristalina de 4 a 5 milhões de unidades IV, a cada 4 horas, amplia esse regime.

As opções por clindamicina ou metronidazol são interessantes nos casos de abscesso pélvico. Atenção ao uso de clindamicina pelo risco de colite pseudomembranosa.

O esquema parenteral é modificado quando ocorre a melhora clínica, progredindo para uso oral de doxiciclina (100 mg, 2 vezes/dia) até completar 10 a 14 dias, associando metronidazol (400 mg, 3 vezes/dia) se houver abscesso pélvico. Quando o esquema parenteral inicial for com clindamicina, a opção oral será a própria clindamicina 450 mg, 4 vezes/dia, sem a necessidade de doxiciclina ou metronidazol.

Não havendo melhora clínica ou mesmo piora nas primeiras 48 a 72 horas do início do tratamento parenteral, o diagnóstico deve ser reconsiderado ou a terapêutica revista, incluindo intervenções cirúrgicas. Em abscessos pélvicos, o controle ultrassonográfico é indicado para controle da involução.

A dor pode ser controlada com dipirona, paracetamol ou anti-inflamatórios não hormonais. Opioides podem ser empregados nos casos de dor intensa.

A síndrome de Fitz-Hugh-Curtis é complicação da DIPA em que ocorre disseminação do processo infeccioso para o hipocôndrio direito e comprometimento da superfície hepática, ocasionando peri-hepatite ou até abscessos subfrênicos. Nesses casos, o comprometimento sistêmico pode ser maior e a dor no hipocôndrio direito, sugerir colecistite aguda ou hepatite.

Nesses casos, a ultrassonografia é pouco específica e a TC ou a RM podem ser mais específicas para o diagnóstico. A avaliação das vias biliares pelos métodos de imagem e a análise das enzimas hepáticas e canaliculares po-

dem auxiliar no diagnóstico, pois costumam estar normais ou ligeiramente alteradas na peri-hepatite.

Outra complicação da DIPA é a formação de abscessos pélvicos, que podem envolver diferentes estruturas abdominais como alças intestinais, bexiga, ovário, apêndice ou tuba uterina na formação de sua parede. São mais frequentes em pacientes imunocomprometidas, com associação de comorbidades (p.ex., diabete, lúpus), portadoras do HIV e na menopausa. Outros diagnósticos etiológicos devem ser considerados, como apendicite, diverticulite, perfuração intestinal e doença inflamatória intestinal.

O perfil microbiológico dos abscessos secundários à DIPA é polimicrobiano com elevada prevalência de anaeróbios como *Bacteroides*, *Peptostreptococci*, *Peptococci*, além de *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Haemophilus influenzae*. É interessante observar a menor prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*.<sup>19</sup>

Nos casos de DIPA complicados por abscessos, a intensidade da dor costuma ser maior e há outros sintomas associados, como náusea, vômitos e calafrios. Apesar de a febre ser mais frequentemente observada, há casos com temperatura normal. Mesmo leucocitose e elevação da PCR podem não estar presentes.

Os sinais ao exame clínico são mais definidos, com dor à palpação abdominal e à mobilização uterina, com possibilidade de identificação do abscesso pelo toque.

A ultrassonografia é adequada para diagnóstico dos abscessos pélvicos e a realização pelas vias abdominal e vaginal permite boa avaliação do volume e inter-relação com outras estruturas abdominais. A TC e a RM podem ser utilizadas como auxiliares em diagnósticos diferenciais, como apendicite e diverticulite e na correlação do abscesso com outras estruturas abdominais e pélvicas.

O tratamento inicial é com antibioticoterapia parenteral de amplo espectro com cobertura para anaeróbios, como nas opções anteriormente citadas. A antibioticoterapia parenteral deve ser mantida por até 48 horas sem febre e após a melhora clínica, quando pode ser substituída por opções VO.<sup>20</sup>

O tratamento cirúrgico é indicado quando há suspeita de outros diagnósticos emergenciais – como apendicite, colecistite, obstrução intestinal, perfuração intestinal, rotura do abscesso – ou quando não há melhora clínica nas primeiras 48 a 72 horas do tratamento clínico. A abordagem laparoscópica é preferível, inicialmente, quando as condições clínicas da paciente permitem.

Atualmente, a drenagem percutânea desses abscessos, guiada por ultrassonografia ou TC, tem se mostrado viável tanto como tratamento inicial quanto como alternativa aos procedimentos cirúrgicos nas pacientes instáveis. Após a drenagem, é possível introduzir drenos que podem ser mantidos pelo tempo necessário à resolução do quadro, com preferência por drenos de sucção a vácuo. A retirada do dreno é feita após controle de imagem demonstrando a resolução do quadro. Eventualmente, é necessária uma segunda drenagem para reposicionamento do dreno ou acessar coleções previamente não tratadas.<sup>21</sup>

O controle clínico é baseado em melhora dos sintomas, redução da leucocitose e da PCR, além da observação direta da redução das coleções por ultrassonografia.

### **Gravidez ectópica**

A frequência de gravidez ectópica parece estar aumentando, provavelmente pelo maior emprego de técnicas de reprodução assistida. A localização tubária é a mais comum, mas há outras localizações possíveis, como no ovário, cornual ou intersticial, cervical e abdominal. Especialmente em pacientes submetidas a tratamentos de fertilização, existe a possibilidade de gravidez tópica associada à ectópica, chamada de heterotópica.

O quadro clínico habitual é de dor abdominal aguda, hipogástrica ou em fossas ilíacas, associada a atraso menstrual com sangramento genital, que pode ser discreto ou mesmo semelhante a uma menstruação, ocorrendo geralmente em gestações de 6 a 10 semanas. Os fatores de risco comumente associados são antecedente de DIPA, tabagismo, dispositivo intrauterino, endometriose, cirurgia ginecológica e infertilidade.<sup>22</sup>

O exame clínico identifica sinais de anemia aguda, como taquicardia, descoramento de mucosas e hipotensão – inclusive postural ou ortostática. O abdome apresenta-se distendido com sinais de irritação peritoneal. O útero pode estar doloroso à mobilização, pouco aumentado e amolecido com tumoração anexial associada.

A dosagem de beta-hCG é fundamental para definir a hipótese de gravidez e a ultrassonografia permite visualizar o saco gestacional tópico, ou não. O saco gestacional deve ser visualizável à ultrassonografia por via transabdominal quando o nível de beta-hCG for acima de 4.000 mIU/mL, e por via transvaginal quando acima de 1.000 a 2.000 mIU/mL. Considerando esses níveis, a não visualização do saco gestacional tópico deve levar à suspeição do diagnóstico.

Outro critério para visualização do saco gestacional à ultrassonografia é o atraso menstrual de 5 semanas ou 21 dias após a transferência de embrião (fertilização *in vitro* – FIV). Além do diagnóstico de gravidez ectópica, outra hipótese a ser considerada é a de abortamento.

Apesar da possibilidade de tratamentos não cirúrgicos em gestação ectópica íntegra, a cirurgia é indicada nas pacientes com sintomatologia importante, na rotura ou com instabilidade hemodinâmica, quando os níveis de beta-hCG estão elevados e crescentes ou na falha de tratamento conservador.<sup>23</sup>

Quando possível, a abordagem deve ser realizada pela via laparoscópica, procurando controlar o sangramento ativo para permitir a estabilização hemodinâmica. A salpingectomia é indicada nos casos de difícil controle do

sangramento, quando o saco gestacional é maior que 5 cm, ou se há comprometimento importante da tuba uterina. Caso contrário, pode-se optar por abertura da tuba e retirada do tecido trofoblástico e preservação tubária.

O tratamento clínico conservador com metotrexato é raramente opção em pronto-socorro.

### **Torção anexal**

A torção anexal pode ser parcial ou completa sobre o pedículo vascular que irriga a tuba uterina, o ovário ou ambos, proveniente do infundíbulo pélvico. Ocorre com mais frequência à direita, provavelmente porque à esquerda o cólon sigmoide funcionaria como anteparo ao anexo.

Inicialmente, ocorre comprometimento da drenagem linfática e edema das estruturas envolvidas, que progride para obstrução e congestão venosa até haver oclusão arterial e necrose isquêmica.

Acredita-se que o ligamento útero-ovárico longo favoreça esse evento, mas a frequente associação com neoplasias benignas ovarianas, como cistos e teratomas, sugere haver efeito de massa que favoreceria o eixo sobre o qual haveria a torção. Esse mesmo efeito parece existir em mulheres submetidas a hiperestimulação ovariana e que também apresentam maior risco para torção. Já em neoplasias malignas, endometriose ou infecção, a presença de aderências pélvicas pode reduzir a mobilidade do anexo e o risco de torção.

Clinicamente, o quadro é de dor aguda, que pode ser precedida de episódios eventuais de dor com melhora espontânea ou decorrente de decúbito (torções parciais). A dor acomete a topografia do anexo comprometido e pode ser confundida com apendicite, cisto hemorrágico de ovário e abscesso. A tração do infundíbulo pélvico pode determinar reflexo vagal, com náusea e vômitos. O processo inflamatório anexal próximo ao trato urinário pode



determinar urgência miccional ou mesmo retenção urinária. Febre, leucocitose e elevação da PCR são pouco frequentes. Irritação peritoneal também é pouco comum nos casos iniciais e a tumoração anexial também pode não ser observada, especialmente nos casos iniciais.<sup>24</sup>

Quando o tempo de evolução é grande e com necrose tecidual, os sinais inflamatórios e de irritação peritoneal tornam-se mais intensos.

A ultrassonografia pode ser importante no diagnóstico precoce diante da pouca especificidade dos sintomas iniciais e do quadro clínico. O edema ovariano é suscitado pelo aumento de volume e o deslocamento folicular para sua periferia, além de pontos ecogênicos correspondentes a focos de hemorragia. A torção desloca o útero lateralmente e o anexo posiciona-se em sua face posterior. O achado característico é o sinal do redemoinho que é a torção vascular identificada pelo Doppler. Outro achado inclui a ausência de fluxo venoso e arterial, também pelo Doppler. Com a evolução do processo inflamatório e necrótico, pode haver líquido livre em fundo de saco.<sup>25</sup>

A TC pode identificar os mesmos achados da ultrassonografia, enquanto a RM também identifica a congestão vascular ou mesmo a não dispersão de contraste pelo anexo, sugerindo a interrupção do fluxo.

O tratamento é cirúrgico e preferencialmente por laparoscopia, com destorção do anexo, desde que não esteja necrótico. É interessante observar que o anexo viável readquire sua irrigação e coloração normal à medida que é destorcido, enquanto aquele já necrótico permanece enegrecido. Após a destorção, deve-se inspecionar o ovário para a possibilidade de neoplasia ovariana associada.

Quando as estruturas envolvidas encontram-se necróticas, o tratamento é a exérese.

A pexia do anexo torcido para prevenção de novo episódio pode ser realizada por meio de encurtamento do ligamento útero-ovárico.<sup>26</sup>

O risco de evento tromboembólico é raro, próximo a 0,2%, contrariamente ao descrito em décadas passadas.

É importante salientar que torção anexial é complicação importante em gravidez, principalmente no primeiro e segundo trimestres.

### **Complicações relacionadas ao leiomioma uterino**

As complicações abdominais associadas aos leiomiomas uterinos são raras e incluem rotura de vasos superficiais e hemoperitônio, torção do pedículo vascular e isquemia, degeneração hemorrágica ou isquêmica. Conforme o volume, podem provocar compressão de estruturas intra-abdominais causando retenção urinária, trombose de vasos mesentéricos ou retroperitoniais.<sup>27</sup>

Em relação da elevada prevalência dos leiomiomas, é difícil associá-los como etiologia específica de abdome agudo hemorrágico ou inflamatório. Geralmente, essas pacientes apresentam-se com quadro de dor abdominal aguda ou sinais de anemia aguda em que os achados clínicos e de imagem são inespecíficos, à exceção da presença de leiomiomatose uterina. Em virtude da intensidade dos sintomas, são submetidas a procedimento cirúrgico explorador com achado intraoperatório da etiologia associada ao leiomioma.

Em pacientes jovens, procura-se preservar o útero com a retirada exclusiva do mioma; já em mulheres com prole constituída, pode-se considerar a retirada do útero como tratamento definitivo.

Quando disponível, a RM pode avaliar leiomiomas uterinos de maneira mais adequada que a ultrassonografia.

### **Cistos ovarianos**

Cistos ovarianos funcionais (p.ex., foliculares, corpo lúteo) podem ocasionar sangramento para o interior do parênquima ovariano ou para a cavidade

peritoneal. A distensão do ovário pelo sangue causa dor pela tração e irritação peritoneal. A intensidade do sangramento pode ser intensa a ponto de causar choque hipovolêmico, especialmente em mulheres com distúrbios de coagulação ou que utilizem anticoagulante. Outras doenças ovarianas, como endometriomas e neoplasias benignas e malignas, também podem apresentar rotura espontânea com extravasamento de seu conteúdo para a cavidade peritoneal e dor.<sup>28</sup>

Clinicamente, a dor ocorre no período intermenstrual ou durante a fase lútea do ciclo, quando o sangramento é decorrente do processo fisiológico da ovulação, mas pode ser desencadeada por impactos físicos ou mesmo atividade sexual. O exame ginecológico identifica abaulamento de fundo de saco vaginal posterior e tumoração anexial. Na ausência de propedêutica auxiliar por imagem e com sinais clínicos de abaulamento do fundo de saco vaginal, a punção do fórnice vaginal posterior (culdocentese) com aspiração do conteúdo peritoneal diferencia casos de infecção (pus) de sangramento (sangue).

A ultrassonografia identifica o sangue livre em cavidade peritoneal e o aumento do ovário com possíveis sinais de sangramento.

A conduta clínica expectante é possível com repouso e reavaliação ultrassonográfica em 48 horas ou quando afastada a hipótese de gravidez ectópica e a paciente se encontra hemodinamicamente estável, conforme evolução clínica. Por outro lado, quando a ultrassonografia identificar sangue em volume superior aos limites da pelve ou houver instabilidade hemodinâmica, a cirurgia será necessária, com preferência pela via laparoscópica.<sup>29</sup>

Nos cistos hemorrágicos de origem funcional, o tratamento pode ser realizado por cauterização ou sutura do leito sangrante; nos casos neoplásicos, a conduta é orientada pela natureza histológica da lesão.

**Sangramento pós-captção para reprodução assistida**

A punção ovariana para captação de óvulos pode ocasionar sangramento intra-abdominal importante, pois o ovário hiperestimulado apresenta intensa vascularização e maior dificuldade de hemostasia. Essas pacientes devem manter repouso e observação clínica com monitoração ultrassonográfica. Caso haja instabilidade hemodinâmica importante, a laparoscopia pode identificar e controlar mais adequadamente o local do sangramento. No entanto, a manipulação cirúrgica do ovário hiperestimulado deve ser extremamente cuidadosa, pois esses tecidos estão muito friáveis. Também há maior risco de eventos tromboembólicos em decorrência do ambiente hormonal dessa fase.<sup>30</sup>

**Endometriose**

A endometriose é causa comum de dor abdominal e pélvica e pode simular diferentes condições cirúrgicas de emergência, como cistos hemorrágicos, apendicite e obstrução intestinal.

Essas pacientes podem apresentar condições de dor aguda, mas têm o antecedente sugestivo para endometriose como dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica, disquezia e urgência miccional. Além disso, o exame clínico é limitado pela dificuldade de palpação abdominal, frequentemente desencadeando dor, e o acometimento endometriótico causa dor à mobilização do útero, presença de tumoração e espessamento anexial.<sup>31</sup>

Da mesma forma, os exames de imagem são de difícil interpretação quando existem cistos endometrióticos e distorção anatômica secundária ao processo pélvico.

O grande desafio é reconhecer situações superajuntadas de dor aguda, como gravidez ectópica, cisto hemorrágico, DIPA, apendicite em pacientes com histórico de dor crônica e endometriose, especialmente porque a abordagem cirúrgica dessas pacientes é desafiadora pela eventual necessidade de abordagem de estruturas do trato digestório, urinário e genital, demandando experiência do cirurgião.<sup>3,31</sup>

### **Conclusão**

O diagnóstico diferencial de dor abdominal aguda em mulheres é amplo e deve ser cuidadosamente revisto em cada caso.

A história clínica minuciosa e o exame físico completo são fundamentais no esclarecimento diagnóstico, auxiliados pela interpretação adequada de exames de imagem, especialmente a ultrassonografia.

Considerar gravidez como causa ou condição adjuvante ao agravo é importante, sendo necessária a realização sistemática do beta-hCG sérico quantitativo, preferencialmente. Contagem de leucócitos e dosagem de PCR apresentam pouca especificidade diagnóstica.

Em pacientes não gestantes, os principais diagnósticos diferenciais incluem: apendicite aguda, DIPA, gravidez ectópica, endometriose, cisto hemorrágico de ovário e torção anexial. Complicações relacionadas a leiomiomas uterinos são raras, mas devem ser consideradas entre os diferenciais.

A Figura 1 procura sistematizar a avaliação inicial de mulheres na menarca com dor pélvica aguda.

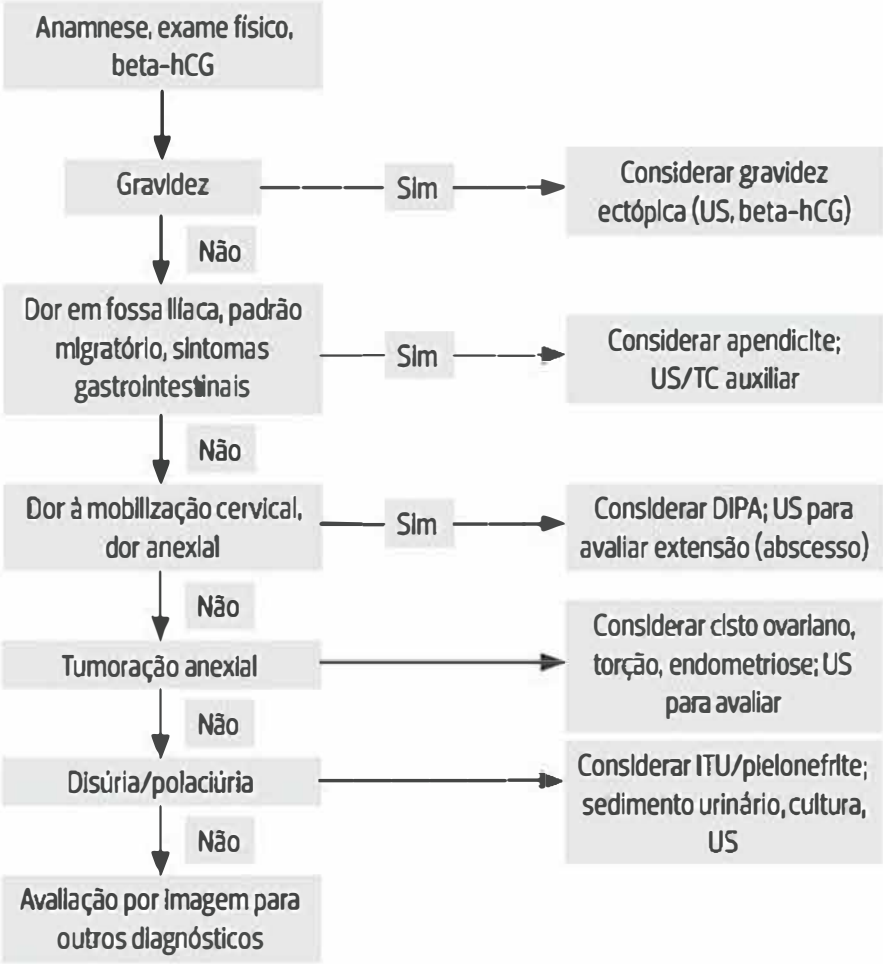


FIGURA 1 Algoritmo de avaliação inicial de mulheres na menopausa com dor pélvica aguda.

US: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada; DIPA: doença Inflamatória pélvica aguda; ITU: Infecção no trato urinário.

## Referências bibliográficas

1. Hastings RS, Powers RD. Abdominal pain in the ED: a 35 year retrospective. *Am J Emerg Med* 2011; 29(7):711-6.
2. Toorenvliet BR, Bakker RF, Flu HC, Merkus JW, Hamming JF, Breslau PJ. Standard outpatient re-evaluation for patients not admitted to the hospital after emergency department evaluation for acute abdominal pain. *World J Surg* 2010; 34(3):480-6.
3. Boyd CA, Riall TS. Unexpected gynecological findings during abdominal surgery. *Curr Probl Surg* 2012; 49(4):195-251.
4. Sheridan WG, White AT, Havard T, Crosby DL. Non-specific abdominal pain: the resource implications. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74(3):181-5.
5. Morino M, Pellegrino L, Castagna E, Farinella E, Mao P. Acute nonspecific abdominal pain: a randomized, controlled trial comparing early laparoscopy versus clinical observation. *Ann Surg* 2006; 244(6):881-6.
6. Gans SL, Atema JJ, Stoker J, Toorenvliet BR, Laurell H, Boenneester MA. C-reactive protein and white blood cell count as triage test between urgent and nonurgent conditions in 2961 patients with acute abdominal pain. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(9):e569.
7. Pittman-Waller VA, Myers JG, Stewart RM, Dent DL, Page CP, Gray GA et al. Appendicitis: why so complicated? Analysis of 5755 consecutive appendectomies. *Am Surg* 2000; 66(6):548-54.
8. Fium DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA* 2001; 286(14):1748-53.
9. Eshed I, Halshtok O, Erlich Z, Mashlach R, Hertz M, Amital MM et al. Differentiation between right tubo-ovarian abscess and appendicitis using CT: a diagnostic challenge. *Clin Radiol* 2011; 66(11):1030-5.
10. Vandermeer FQ, Wong-You-Cheong JJ. Imaging of acute pelvic pain. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52(1):2-20.
11. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD001546.
12. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2 Pt 1):419-28.
13. Goyal M, Hersh A, Luan X, Localio R, Trent M, Zaoutis T. National trends in pelvic inflammatory disease among adolescents in the emergency department. *J Adolesc Health* 2013; 53(2):249-52.

14. Centers for Disease Control and Prevention; Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-11):1-94.
15. Simms I, Warbuton F, Westrom L. Diagnosis of pelvic inflammatory disease: time for a rethink. *Sex Transm Infect* 2003; 79:491-4.
16. Amirbekian S, Hooley RJ. Ultrasound evaluation of pelvic pain. *Radiol Clin North Am* 2014; 52(6):1215-35.
17. Sam JW, Jacobs JE, Bimbaum BA. Spectrum of CT findings in acute pyogenic pelvic inflammatory disease. *Radiographics* 2002; 22(6):1327-34.
18. Li W, Zhang Y, Cui Y, Zhang P, Wu X. Pelvic inflammatory disease: evaluation of diagnostic accuracy with conventional MR with added diffusion-weighted imaging. *Abdom Imaging* 2013; 38(1):193-200.
19. Chappell CA, Wiesenfeld HC. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55(4):893-903.
20. Granberg S, Gjelland K, Ekerhovd E. The management of pelvic abscess. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(5):667-78.
21. Levenson RB, Pearson KM, Saokar A, Lee SI, Mueller PR, Hahn PF. Image-guided drainage of tuboovarian abscesses of gastrointestinal or genitourinary origin: a retrospective analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22(5):678-86.
22. Richardson A, Gallos I, Dobson S, Campbell BK, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Accuracy of first trimester ultrasound features for diagnosis of tubal ectopic pregnancy in the absence of an obvious extra-uterine embryo: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015. [epub ahead of print].
23. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertil Steril* 2014; 101(3):615-20.
24. Hasson J, Tsafir Z, Azem F, Bar-On S, Almog B, Mashliah R et al. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(6):536.e1-6.
25. Patil AR, Nandikoor S, Rao AM, Janardan G, Kheda A, Hari M et al. Multimodality imaging in adnexal torsion. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015; 59(1):7-19.
26. Hyttel TE, Bak GS, Larsen SB, Løkkegaard EC. Re-torsion of the ovaries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(3):236-44.



27. Gupta S, Manyonda IT. Acute complications of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(5):609-17.
28. Flaschetti V, Ricci A, Scarano AL, Liberto V, Citaro D, Arduini S et al. Hemoperitoneum from corpus luteal cyst rupture: a practical approach in emergency room. *Case Rep Emerg Med* 2014; 2014:252657.
29. Teng SW, Tseng JY, Chang CK, Li CT, Chen YJ, Wang PH. Comparison of laparoscopy and laparotomy in managing hemodynamically stable patients with ruptured corpus luteum with hemoperitoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(4):474-7.
30. Aragona C, Mohamed MA, Espinola MS, Linari A, Pecorini F, Micara G et al. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. *Fertil Steril* 2011; 95(1):293-4.
31. Gustafson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 86(2):298-303.

## Leitura complementar

1. Gans SL, Pois MA, Stoker J, Boermeester MA; Expert Steering Group. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig Surg* 2015; 32(1):23-31.

# 7

## Dor pélvica crônica

EDUARDO ZLOTNIK

CAMILA MARTIN SEQUEIRA MASSUTANI

RUBENS PAULO GONÇALVES FILHO

MARCOS DE LORENZO MESSINA

### Introdução

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial. Dor pélvica crônica (DPC) é uma das queixas mais comuns em ambulatórios ginecológicos e acomete 12% da população feminina mundial. Vinte e cinco por cento das mulheres com DPC passam 2 ou 3 dias por mês acamadas, e 90% delas relatam dor nas relações sexuais. Mais de 50% queixam-se tristeza ou desenvolvem depressão, e de 20 a 30% não têm nenhum diagnóstico confirmado pela videolaparoscopia diagnóstica. Nos Estados Unidos, a DPC representa custos diretos e indiretos na ordem de 3 bilhões de dólares.<sup>1,2</sup> Não se sabe sua real prevalência em países em desenvolvimento, como o Brasil, mas estima-se que seja superior à encontrada em países desenvolvidos.<sup>3</sup>

A DPC constitui um grande desafio para o médico, seja pela dificuldade em fazer um diagnóstico (estima-se que cerca de 60% das pacientes nunca tiveram um diagnóstico adequado) ou pela resposta inadequada (em gran-

de parte dos casos, a terapia instituída tem impacto direto na vida conjugal, social e profissional da paciente).<sup>4</sup>

### **Definição**

A Sociedade Internacional de Dor Pélvica (IPPS) define como DPC qualquer tipo de dor abaixo da cicatriz umbilical com duração de pelo menos 6 meses. Muitas vezes, o fator etiológico da dor já foi eliminado, mas ela permanece.

### **Quadro clínico - a síndrome da dor pélvica crônica**

Quando constante e contínua, a DPC torna-se muito desgastante, física e mentalmente. A mulher pode apresentar alterações emocionais e comportamentais em sua vida diária, o que representa a síndrome da dor pélvica crônica. É de extrema importância que o ginecologista esteja atento e sensível à possibilidade de estar diante de uma paciente com a síndrome. As mulheres com essa condição apresentam os seguintes sintomas e sinais:

- dor durante 6 meses ou mais;
- tratamentos usuais proporcionam pouco ou nenhum alívio da dor;
- dor mais forte do que seria esperado para a condição causal (p.ex., cirurgia ou infecção pélvica);
- distúrbios do sono, obstipação, inapetência, desânimo, depressão e redução gradativa das atividades físicas;
- alterações na forma como se relaciona em seus papéis habituais de esposa, mãe e profissional.

Entre 16,8 e 81% das pacientes com DPC apresentam dismenorreia; entre 8 e 21,8%, dispareunia e entre 2 e 24%, dor acíclica.<sup>3</sup>

A maior parte dos casos de dor crônica ocorre em mulheres em idade reprodutiva, principalmente entre 26 e 30 anos. Embora a procura por tratamen-

to seja habitualmente voltada a um ginecologista, pode ser necessária uma abordagem multidisciplinar, pela extensa lista de possíveis fatores etiológicos.<sup>5</sup>

Em pacientes na pós-menopausa, vale destacar que, com o passar dos anos, algumas doenças que causam dor pélvica tornam-se mais comuns, como alterações vesicais, infecções, constipação e divertículos intestinais. Também são mais frequentes as neoplasias do aparelho reprodutivo, incluindo endométrio, trompas, ovários e vagina. A avaliação é semelhante à das mulheres mais jovens, mas deve-se dar maior atenção aos sintomas do trato urinário e digestivo. As mulheres devem consultar um médico se notarem perda de peso e/ou apetite e alterações no hábito intestinal.

### **Causas**

As causas podem estar relacionadas aos sistemas gastrointestinal, urinário, ginecológico, musculoesquelético, neurológico, psicológico e endócrino.<sup>6,7</sup>

### **Causas ginecológicas**

São responsáveis pela DPC em cerca de 20% das mulheres. Algumas das causas ginecológicas de dor pélvica incluem:

- endometriose e adenomiose – embora uma parte das mulheres com essas condições permaneçam assintomáticas, a dor cíclica é a característica mais marcante;
- doença inflamatória pélvica crônica – pode envolver o útero, os ovários e as trompas. Alterações crônicas decorrentes da doença inflamatória pélvica podem ocorrer em cerca de 1/3 das mulheres e provocar DPC. A fisiopatologia não é bem esclarecida, mas provavelmente está relacionada a danos permanentes ou cicatriciais, e não a um quadro de infecção crônica;
- aderências pélvicas – as aderências ocorrem por reações a cirurgias e normalmente são exacerbadas por infecção e inflamação. É muito con-

troverso se aderências causam dor pélvica, no entanto, a cirurgia para aderências pélvicas parece não aliviar a DPC na maioria das mulheres;

- síndrome da congestão pélvica – dor pélvica insidiosa, que piora em posição ortostática após atividade física e por vezes acompanhando o ciclo menstrual;
- outras causas ginecológicas – leiomiomas, cistos anexiais e síndrome do ovário remanescente.

### **Causas não ginecológicas**

As causas não ginecológicas de DPC podem estar relacionadas a distúrbios do trato digestivo urinário, dor musculoesquelética ou ainda aos nervos da pelve.<sup>8</sup>

- síndrome do intestino irritável: condição gastrointestinal caracterizada por dor abdominal crônica e alteração dos hábitos intestinais, como fezes amolecidas, meteorismo e dor aliviada pela defecação, na ausência de qualquer outra causa específica. Entre 20 e 30% das mulheres com DPC têm síndrome do intestino irritável ou outras colites;
- síndrome da bexiga dolorosa e cistite intersticial: são os nomes dados à dor na bexiga que não é causada por infecção. Os sintomas geralmente incluem polaciúria e urgência miccional. Algumas mulheres com síndrome da bexiga dolorosa têm dor abdominal ou pélvica, além dos sintomas do trato urinário;
- diverticulite: pode ocorrer quando os divertículos se tornam inflamados, causando dor abdominal, náuseas e vômitos, constipação, diarreia e, por vezes, sintomas urinários. Na maioria das vezes, é causa de dor aguda;
- dor do assoalho pélvico: os sintomas de disfunção do assoalho pélvico podem incluir dor pélvica, dificuldade e dor ao urinar, constipação, dor associada ao coito ou micção frequente/urgente. Pode ser diagnosticada pela avaliação médica dos músculos que sustentam os órgãos pélvicos

e quadris por meio da vagina e/ou reto. Se os músculos estiverem contraídos, significa que a disfunção do assoalho pélvico pode estar contribuindo para a dor pélvica;

- dor miofascial (pontos de gatilho) abdominais: as dores originam-se nos músculos da parede abdominal em razão da dor miofascial. Esse problema geralmente tem pequenas áreas localizadas de contração anormal dos músculos abdominais, que são chamados de pontos de gatilho. O diagnóstico é feito ao se examinar os músculos abdominais com pesquisa de pontos de gatilho; muitas vezes, a palpação desses músculos causa aumento da dor, podendo até mesmo ser identificar áreas com nódulos palpáveis;
- fibromialgia: pertence a um grupo de desordens de dor crônica que afeta as estruturas de tecidos conjuntivos, incluindo músculos, ligamentos e tendões. É caracterizada por dor muscular generalizada (ou “mialgia”) e sensibilidade em certas áreas do corpo. Mulheres com fibromialgia também podem experimentar fadiga, distúrbios do sono, dores de cabeça e distúrbios do humor, como depressão e ansiedade.

## Diagnóstico

História e exame físico detalhados são o primeiro passo para um diagnóstico adequado e o caminho para evitar procedimentos invasivos.

A compreensão adequada dos tipos de dor também auxilia no diagnóstico. Classificação das dores:<sup>9</sup>

- visceral: localizada no parênquima e na parede dos órgãos sólidos, nas vísceras ocas e no mesentério. A dor é geralmente difusa, sem localização precisa e pode aparecer como cólica;
- somática: pode estar localizada no peritônio, pele, tecido subcutâneo, aponeurose, periósteo, ligamentos e tendões e possui localização mais específica;

- referida: caracterizada como a dor relatada em um local que se encontra a distância dos tecidos responsáveis pela dor, porém mantendo relação com o ponto do estímulo primário, pode aparecer junto com a dor de origem visceral.

A história clínica é importante: p.ex., dor cíclica associada a dismenorria pode ser relacionada com endometriose ou adenomiose e dor antes da menarca tem menor probabilidade de ter origem ginecológica. Não se pode deixar de citar as neurites secundárias às fibroses retroperitoneais pós-operatórias, inflamações e processos neoplásicos, que culminam nas síndromes de compressões nervosas. Situações bastante desafiadoras também são as vulvodíneas pós-herpéticas, a síndrome de congestão pélvica e as lesões do nervo pudendo e seus ramos, secundárias a cirurgias ginecológicas.<sup>10</sup>

Para auxiliar a avaliação do quadro, pode-se utilizar também questionários como o “Questionário para avaliação da dor pélvica crônica” e, ainda, um calendário da dor.<sup>11</sup>

Na anamnese, não se deve esquecer de:

- caracterizar a dor:
  - início da dor: se o aparecimento foi súbito ou insidioso;
  - localização: utilizar um local da dor para que o paciente aponte os locais de acometimento;
  - padrão da dor: em cólica, queimação, facada, pontada;
  - intensidade: pode ser caracterizada com escalas, como as numéricas. Uma das escalas mais utilizadas é a visual da dor;
  - irradiação;
  - frequência e duração;
  - fatores de melhora e piora;

- sintomas associados principalmente ao trato geniturinário, avaliando, por exemplo, se há sangramento uterino anormal associado aos sintomas gastrointestinais e ao músculo esquelético.
- analisar antecedentes pessoais:
  - antecedentes obstétricos: número e tipo de partos. Atentar que partos traumáticos podem direcionar para dor de origem osteomuscular;
  - cirurgias prévias que podem levar a quadros de aderências intra-abdominais ou pélvicas;
  - múltiplos parceiros sexuais é fator de risco para a doença inflamatória pélvica;
  - a verificação de antecedente de depressão e história de abuso sexual é fundamental. A depressão pode estar relacionada à falta de resposta ao tratamento instituído para a dor;
  - tratamentos prévios e a resposta a eles.

### Exame físico

A localização da dor referida pela paciente orienta o exame físico. Por exemplo, dor na região sacral inferior e nádegas com ou sem irradiação para membros inferiores normalmente envolve lesões no segmento inferior do útero, cérvix, trígono vesical e reto. A dor na transição abdominopélvica pode ser causada por lesões de fundo uterino, íleo distal, ceco e apêndice. A dor originada em qualquer órgão pélvico é sentida na área da pele suprida pelo mesmo nervo espinhal.<sup>12</sup>

### Exame geral

- Comprometimento do estado geral;
- deambulação e posição antálgicas;
- busca da localização da dor;



- presença de cicatriz abdominal, de hérnias ou tumorações;
- avaliação de membros e extremidades; ficar atento para anormalidades ortopédicas;
- toque retal pode ser necessário.

#### Exame ginecológico

- Especulação: avaliar doenças cervicais e conteúdo vaginal;
- toque: caracterizar bem os órgãos pélvicos, principalmente sua mobilização. O exame dos músculos pélvicos pode ser avaliado usando-se um dedo no toque, procurando pontos de dor, contratura muscular ou sintomas neurológicos.

#### Exames subsidiários

A solicitação dos exames deve ser individualizada, dependendo do quadro de cada paciente e fundamentada nos achados de história e exame físico:

- beta-HCG quantitativo: descarte de gestação;
- hemograma: avaliação de anemia e quadros infecciosos, alterações plaquetárias e doenças como anemia falciforme;
- urina tipo I e urocultura com antibiograma: descartar infecção urinária e auxiliar no diagnóstico de outras doenças do trato urinário como nefrolitíase e, ainda, avaliação de sedimentos urinários anormais;
- pesquisa de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* direcionada para investigação de doença inflamatória pélvica;
- ultrassonografia pélvica via abdominal ou transvaginal: avaliação de doenças uterinas e massas anexiais e pélvicas;
- ressonância magnética para melhor avaliação de alterações encontradas na ultrassonografia pélvica, como cistos grandes ou complexos, alterações suspeitas de malignidade, adenomiose e endometriose.

Outros métodos diagnósticos que podem ser necessários:

- pesquisa de sangue oculto nas fezes e colonoscopia;
- endoscopia digestiva alta;
- tomografia computadorizada;
- ultrassonografia com Doppler, angiotomografia ou angiorressonância. Pode ser necessária a realização de venografia para síndrome da congestão pélvica crônica;
- histeroscopia;
- eletroneuromiografia;
- estudo urodinâmico na suspeita de investigação de doenças do sistema urológico;
- laparoscopia.

Aproximadamente 1/3 das laparoscopias é realizada por DPC. Entre os achados mais frequentes, há endometriose, lesões cicatriciais por doença inflamatória pélvica ou cirurgias prévias, varizes pélvicas e cistos ovarianos.<sup>12</sup> Entretanto, a indicação da laparoscopia deve ser individualizada e feita após avaliação adequada, uma vez que uma laparoscopia normal não exclui causas orgânicas da dor. Muitas doenças podem ser identificadas por meio dos exames de imagem para que haja programação terapêutica adequada, portanto, a laparoscopia não deve ser indicada rotineiramente para investigação do quadro.

### **Conduta, tratamento e acompanhamento**

O tratamento da DPC baseia-se em duas etiologias possíveis para dor: uma que se refere à gênese “orgânica” de dor, na qual a presença de dano tecidual é presumida, e outra de origem “psicogênica”, na qual a dor ocorre apesar da falta de danos ao tecido. De qualquer forma, por ser uma doença de

abordagem complexa e de longa duração, ela apresenta importante impacto socioeconômico e o acompanhamento do tratamento deve incluir avaliação da dor e questionários de qualidade de vida.<sup>13,14</sup>

Para iniciar o tratamento, o médico deve estar atento a queixas e anseios da paciente e considerar seus tratamentos prévios, além do seu desejo reprodutivo. A paciente sabe, na maioria das vezes, que o tratamento não tem resposta rápida, mas o interesse da equipe médica em ajudá-la é importante nesse acompanhamento.

O tratamento pode ser multiprofissional, e tratamentos não específicos para cada causa de dor podem ser instituídos, como terapias hormonais e analgésicos. Ainda, podem ser usados tratamentos empíricos durante a investigação baseados na hipótese diagnóstica mais provável.<sup>15</sup>

Tratamentos específicos

Síndrome do intestino irritável	Modificações de estilo de vida e dieta, tratamento medicamentoso e psicoterapia
Cistite intersticial	Tratamento farmacológico que pode incluir analgésicos orais e medicações como antidepressivos tricíclicos e, ainda, tratamentos que exigem a realização de cistoscopia. Considerar fisioterapia e modificações da dieta
Síndrome da congestão pélvica crônica	Tratamentos com progesterona, psicoterapia e embolização das velas ovarianas com ou sem lúlias Internas. Pode evoluir com histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral
Aderências pélvicas	Considerar a lise de aderências apenas quando há acometimento intestinal
Dor miofascial	Considerar fisioterapia, acupuntura e anestésicos locais
Adenomiose-endometriose	Tratamento medicamentoso hormonal e tratamento cirúrgico

(continua)

*(continuação)*

Leiomioma	Tratamento hormonal e cirúrgico deve ser individualizado, avaliando-se o tipo de mioma e os sintomas
Doença inflamatória pélvica crônica	Avaliar presença de quadro infeccioso, introdução de antibioticoterapia e necessidade de abordagem cirúrgica (lise de aderências, salpingectomia, salpingo-ooforectomia)

**Prognóstico**

O prognóstico depende de cada caso e de qual o diagnóstico mais provável. De forma geral, a dificuldade de se chegar ao diagnóstico e de definir o tratamento adequado pode levar a um número elevado de histerectomia, em cerca de 12% dos casos e quadros de infertilidade.<sup>16</sup>

Alguns dados da história podem indicar um mau prognóstico, como má resposta a tratamentos prévios, comprometimento das atividades diárias (como falta ao trabalho e à escola), depressão grave, abandono de tratamentos anteriores, abuso de drogas, antecedente de abuso sexual e problemas familiares.

**Caso clínico**

ESMR, 34 anos.

Queixa e duração: dor em baixo ventre há 3 anos.

**História pregressa da moléstia atual (HPMA)**

Paciente relata dor em hipogastro há 3 anos. A dor é quase diária (escala visual da dor: 5) sem piora ao final do dia. Outros períodos de piora são durante a menstruação (VAS 8) e durante o ato sexual, dispareunia de profundidade (VAS 6), nega dispareunia de penetração. Dor para evacuar no período menstrual, nega sangramento nas fezes. Nega sintomas de hábito urinário. Nega antecedente de infertilidade.

Relata que já tomou anticoncepcional oral e anti-inflamatórios não hormonais sem melhora do quadro.

### Antecedentes ginecológicos

Menarca aos 12 anos, ciclos regulares, tomou anticoncepcional oral por 5 anos.

MAC: *condom*. DUM: há 4 semanas.

Antecedentes obstétricos: 1 gestação com aborto anterior espontâneo e completo com 6 semanas, há 4 anos.

### Antecedentes pessoais

- Cirurgia de prótese de mama há 8 anos;
- nega outras cirurgias prévias;
- antecedente de asma;
- antecedentes familiares: nada digno de nota.

### Exame físico

- Exame geral sem alterações. Apresenta sobrepeso;
- abdome: dor à palpação profunda em flancos e principalmente em hipogastro;
- órgãos genitais externos sem alterações;
- especular: sem alterações;
- toque: presença de nódulo de consistência endurecida, de 1,5 cm em fundo de saco posterior e útero médio-verso flexão, tamanho normal e com mobilidade reduzida, indolor à palpação, bexiga indolor à palpação, anexo à esquerda dolorido, mas difícil avaliação do tamanho em razão do tipo constitucional da paciente;
- diagnóstico sintromico: dor pélvica crônica.

### Exames solicitados

- Hemograma completo: sem alterações, beta-hCG: negativo, marcador tumoral CA 125: 80 UI/mL;
- ultrassonografia transvaginal com Doppler colorido com preparo intestinal: ausência de lesões intestinais, lesão retrocervical de 2,5 cm aderida em ovário esquerdo com cisto  $3,9 \times 3,2$  cm com conteúdo homogêneo espesso, regular;
- diagnóstico etiológico: endometriose ovariana; endometriose profunda;
- objetivos do tratamento: melhora da dor pélvica crônica e da dismenorreia;
- avaliar conduta para reestabelecimento da fertilidade quando há infertilidade associada (não há histórico de infertilidade no caso).

O caso exposto é de uma paciente que apresenta DPC há 3 anos, com impacto importante em sua qualidade de vida. O exame físico sugere doença profunda, hipótese reforçada pelo ultrassom e a paciente já fez uso de duas modalidades de tratamento clínico sem sucesso (anti-inflamatórios não hormonais e anticoncepcionais orais).

Ainda restam outras opções de tratamentos clínicos medicamentosos, como o dienogeste via oral, o sistema liberador de levonorgestrel intrauterino, a progesterona intramuscular trimestral, mensal ou de uso diário via oral. Nenhuma dessas opções apresenta vantagem sobre as outras na redução da dor, e os efeitos colaterais devem ser considerados e discutidos com a paciente antes da escolha do medicamento. A cirurgia fica reservada para as situações de falhas do(s) tratamento(s) clínico(s) ou de obstrução intestinal evidente, o que não é o caso dessa paciente. A cirurgia para o tratamento da endometriose profunda apresenta bons resultados, mas está associada a taxas de complicações intraoperatórias de 2,1% e pós-operatórias de 13,9%.<sup>17</sup>

## Conclusão

Como discutido, a DPC é multifatorial, o que dificulta a identificação de fatores de risco e, assim, ações de prevenção. O tratamento e/ou controle deve ser instituído o mais breve possível. A gênese da dor classificada de forma didática como orgânica ou psicogênica deve ser avaliada, e uma equipe multiprofissional pode beneficiar a paciente, principalmente quando a doença inicial já não existe mais e a dor persiste, tornando-se a doença principal. O ginecologista tem de levar em conta os diagnósticos diferenciais em seu raciocínio clínico, evitando cirurgias e procedimentos desnecessários e abreviando o período entre o diagnóstico e o melhor tratamento.

## Referências bibliográficas

1. Peters AA, Van den Tillaart SA. The difficult patient In gastroenterology: chronic pelvic pain, adhesions, and sub occlusive episodes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21(3):445-63.
2. Steege J, Siedhoff MT. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2014;124(3):616-29.
3. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health* 2006; 6:177.
4. Cheong Y, William Stones R. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20(5):695-711.
5. Jamleson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and Irritable bowel syndrome In primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996; 87(1):55-8.
6. Nogueira AA, Reis FJC, Poli Neto OB. Abordagem da dor pélvica crônica em mulheres. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28(12):733-40.
7. Gyang A, Hartman M, Lamvu G. Musculoskeletal causes of chronic pelvic pain: what a gynecologist should know. *Obstetrics Gynecol* 2013; 121(3):643-50.
8. Williams RE, Hartmann KE, Sandler RS, Miller WC, Steege JF. Prevalence and characteristics of irritable bowel syndrome among women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2004; 104(3):452-8.
9. Miller SK, Alpert PT. Assessment and differential diagnosis of abdominal pain. *Nurse Pract* 2006; 31(7):38-45.

10. Lamvu G, Steege JF. The anatomy and neurophysiology of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13(6):516-22.
11. International Pelvic Pain Society. Questionário para avaliação de dor pélvica. Disponível em: <http://www.pelvicpain.org/docs/resources/forms/History-and-Physical-Form-Portuguese.aspx>. Acessado em 25/03/2015.
12. Grace VM. Pitfalls of the medical paradigm in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(3):525-39.
13. El-Labban GM, Hokkam EN. The efficacy of laparoscopy in the diagnosis and management of chronic abdominal pain. *J Minim Access Surg* 2010; 6(4):95-9.
14. Loving S, Nordling J, Jaszczak P, Thomsen T. Does evidence support physiotherapy management of adult female chronic pelvic pain? A systematic review. *Scandinavian Journal of Pain* 2012; 3(2):70-81.
15. Lentz GM, Bavendam T, Stenchever MA, Miller JL, Smalldridge J. Hormonal manipulation in women with chronic, cyclic irritable bladder symptoms and pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(6):1268-71.
16. Santosh A, Liaquat H, Fatima A, Liaquat S, Anwar MA. Chronic pelvic pain: a dilemma. *J Pak Med Assoc* 2010; 60(4):257-9.
17. Dunselman GAJ, Venneulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction* 2014:1-13.

### Leitura suplementar

1. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Sciall AR, Winkel CA: Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78(5):961-72.
2. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(7):1993-8.



Anexo

ALGUMAS CAUSAS DE DOR PÉLVICA CRÔNICA		
Causas	Características comuns	Exames
Relacionada ao ciclo menstrual		
Cólicas menstruais ou dismenorrela	Ocorre alguns dias antes ou durante períodos menstruais É mais intensa no início do período e desaparece após 2 a 3 dias Pode ser acompanhada de cefaleia, náuseas, obstipação, diarreia ou pollúria	História e exame físico
Endometriose	Dor que ocorre antes e durante os primeiros dias da menstruação Também pode aparecer como dispareunia ou disquesia	História e exame físico Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal
“Dor do meio” (Mittelschmerz ou dor no meio do ciclo menstrual)	É uma dor aguda e forte de início súbito, geralmente unilateral e sempre no meio do ciclo menstrual. Melhora no período de 48 horas	História clínica

(continua)

ALGUMAS CAUSAS DE DOR PÉLVICA CRÔNICA (continuação)

Causas	Características comuns	Exames
Relacionada ao sistema reprodutivo, mas não ao ciclo menstrual		
Doença Inflamatória pélvica	Dor pélvica que pode ser uni ou bilateral, normalmente acompanhada de corrimento vaginal e de dispareunia de profundidade. Por vezes, disúria, febre ou calafrios, náuseas ou vômitos	São importantes a história e o exame físico; o toque bimanual, especialmente, é essencial para o diagnóstico Podem ser necessários exames da secreção vaginal, hemograma, PCR e ultrassonografia, dependendo da gravidade dos sintomas. Há testes para detectar doenças sexualmente transmissíveis por meio do exame de secreções cervicovaginais
Congestão pélvica	Dor pélvica insidiosa, que piora em posição ortostática e, por vezes, acompanha o ciclo menstrual, piorando na segunda fase do ciclo	História, exame físico, ultrassonografia transvaginal e angiorressonância
Aderências	Desenvolvem-se gradualmente, tornando-se crônica. Pode ser acompanhada de dispareunia e, por vezes, de náuseas e vômitos (sugerindo obstrução intestinal)	História clínica Em mulheres que fizeram cirurgia abdominal (geralmente) ou infecções pélvicas

(continua)

ALGUMAS CAUSAS DE DOR PÉLVICA CRÔNICA {continuação}

Causas	Características comuns	Exames
Sem relação com o sistema reprodutivo		
Apendicite	Dor em fossa ilíaca direita e alteração de apetite	História e exame físico, alteração no hemograma e achados de ultrassonografia e tomografia, se necessário
Cistite intersticial	Urgência miccional, disúria e polaciúria	Exame de urina e cistoscopia
Diverticulite	Cólicas abdominais, diarreia (com sangue quando é ulcerativa) e pode ser acompanhada de perda de peso e apetite	Endoscopia digestiva
Calculose renal	Dor de forte intensidade na região lombar, mas depende da localização do cálculo urinário. Acompanha náuseas, vômitos e, por vezes, hematúria	Exame de urina e de imagem, como ultrassonografia e tomografia, se necessário

# 8

## Dismenorreia

LUCIANO DE MELO POMPEI

CÉSAR EDUARDO FERNANDES

NILSON ROBERTO DE MELO

MARCELO LUIS STEINER

RODOLFO STRUFALDI

### Introdução

Dismenorreia, ou menstruação dolorosa, é um problema crônico que acomete muitas mulheres durante sua vida reprodutiva, sendo caracterizada por dores que ocorrem ciclicamente em concomitância com as menstruações.<sup>1</sup> É difícil estimar sua prevalência exata, encontrando-se na literatura taxas desde 16 até 91% das mulheres, sendo considerada intensa em 2 a 29%.<sup>2,3</sup> É uma importante causa de faltas no trabalho e na escola.<sup>3,4</sup>

### Classificação

A dismenorreia pode ser classificada em primária ou secundária. A primária ou intrínseca é aquela na qual não existe causa orgânica aparente, enquanto a secundária, ou extrínseca, pelo contrário, é aquela decorrente de causa orgânica (Figura 1).<sup>1,3</sup>

A dismenorreia primária costuma ocorrer a partir do final da adolescência, geralmente 2 a 3 anos após a menarca.<sup>1,4,5</sup> Isso se deve ao fato de que

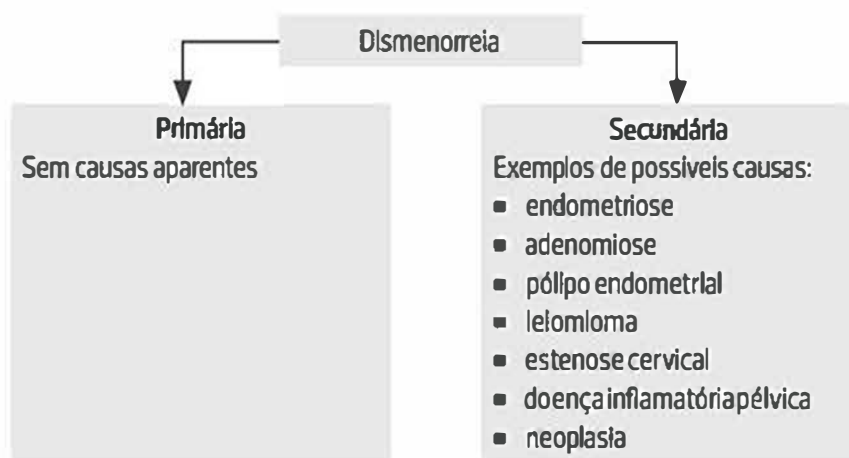
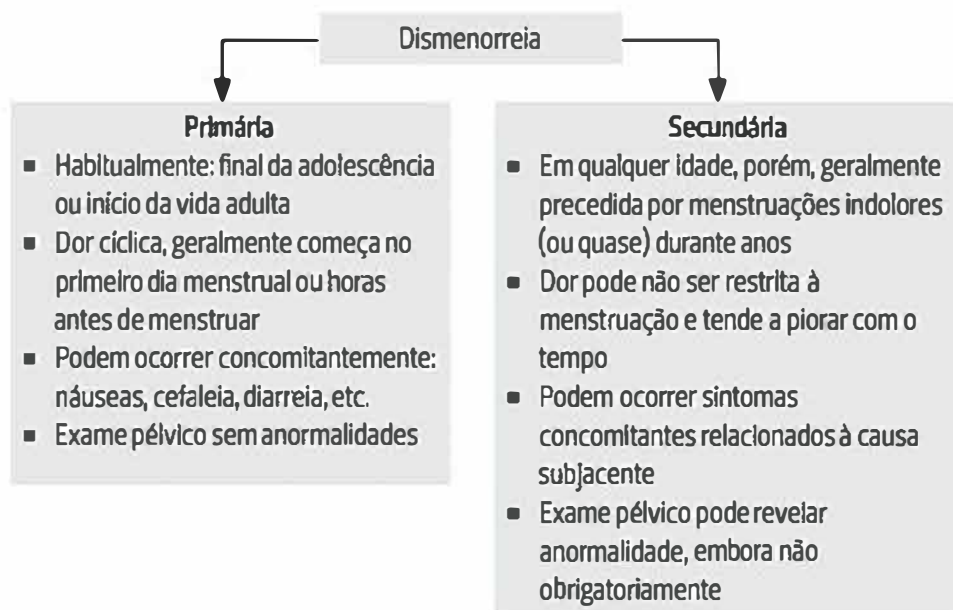


FIGURA 1 Classificação da dismenorreia.<sup>1,3</sup>

esse tipo de dismenorreia ocorre em ciclos ovulatórios e os primeiros anos após a menarca são caracterizados por anovulação frequente.<sup>5</sup> Esse quadro doloroso geralmente começa no primeiro dia menstrual e raramente ultrapassa as 48 ou 72 horas. O exame pélvico é tipicamente normal (Figura 2).<sup>1,4,6</sup>

Idade, paridade e uso de anticoncepcionais hormonais são fatores inversamente relacionados à dismenorreia primária, ou seja, são fatores que diminuem o risco, enquanto nível elevado de estresse associa-se a maior risco. Antecedente familiar é um forte fator de risco de dismenorreia, e as evidências são inconclusivas para tabagismo, dieta, obesidade, depressão e antecedente de abuso sexual.<sup>2</sup>

A dismenorreia secundária pode ocorrer em qualquer idade da vida reprodutiva da mulher, dependendo da faixa etária predominante para a doença causadora da manifestação. O quadro doloroso pode não se limitar à menstruação, e pode existir uma variedade de sintomas concomitantes de acordo com a doença subjacente. O exame clínico da pelve pode ou não revelar anormalidades (Figura 2).<sup>1,6</sup>

FIGURA 2 Características das dismenorreas primária e secundária.<sup>1,3,4,6</sup>

As causas para a dismenorreia secundária podem ser várias, como endometriose, pólipos endometriais, adenomiose, leiomioma, estenose cervical, doença inflamatória pélvica, aderências pélvicas, neoplasia ovariana, entre outras.<sup>1</sup> Entre elas, a endometriose é a mais frequente.<sup>7</sup>

### Patogênese

Prostaglandinas e outros prostanoides estão na base da patogênese da dismenorreia primária.<sup>3</sup> Mulheres com a afecção apresentam maiores concentrações de prostaglandinas no fluido menstrual, especialmente da prostaglandina  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Além disso, a intensidade dos sintomas está diretamente relacionada às concentrações de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .<sup>4,8</sup> Acredita-se que essa seja a causa do aumento da contratilidade uterina observado nessas mulheres, levando à redução da perfusão do útero com hipoxigenação, o que gera a manifestação de dor.<sup>4</sup>

A administração de anti-inflamatório não esteroide (AINE), um bloqueador da produção de prostaglandinas, associa-se a alívio dos sintomas,<sup>9</sup> bem como à redução dos níveis de prostaglandinas no fluido menstrual, fazendo com que as concentrações se aproximem daquelas observadas em mulheres sem dismenorreia.<sup>8</sup>

Entretanto, há mulheres dismenorreicas nas quais os níveis de prostaglandinas menstruais não se encontram elevados. Nesses casos, as hipóteses para a etiopatogenia são a redução dos níveis de prostaciclina ou os aumentos de tromboxano  $A_2$  ou de leucotrienos. Outra possibilidade ainda não esclarecida é o envolvimento da vasopressina.<sup>3-5</sup>

### **Quadro clínico e diagnóstico**

Conforme já mencionado, a dor da dismenorreia primária habitualmente inicia-se meses ou poucos anos após a menarca. Manifesta-se como dor em cólicas espasmódicas que se iniciam junto com a menstruação ou algumas horas antes. A intensidade algica é maior nas primeiras 24 a 36 horas, e raramente o quadro doloroso ultrapassa 48 a 72 horas. Sintomas concomitantes podem ocorrer, como cefaleia, náuseas, diarreia e lombalgia. O exame ginecológico é normal, não sugerindo presença de doença pélvica. O quadro clínico típico e a ausência de evidências de outras doenças permitem o diagnóstico presuntivo.<sup>3,4,5</sup>

O quadro clínico da forma secundária depende, obviamente, da causa subjacente. Assim, a dor pode não ser restrita ao período menstrual e geralmente seu surgimento é mais tardio do que o da forma primária. Além disso, a dor tende a piorar com o passar do tempo. O exame pélvico pode estar alterado, mas isso não é obrigatório.<sup>13</sup> Sangramento uterino anormal, dispareunia, dor não cíclica, variações no padrão de intensidade e duração da dor e anormalidades ao exame pélvico são sugestivos de dismenorreia secundária.<sup>7</sup>

Naturalmente, quando há suspeita de se tratar da forma secundária, são necessários exames complementares e a ultrassonografia pélvica é, sem dúvida, um dos exames complementares iniciais.<sup>7</sup> Entretanto, a forma de complementação diagnóstica depende das suspeitas diagnósticas mais prováveis.<sup>3</sup>

### Tratamento

Os dois principais pilares do tratamento da dismenorreia primária são o AINE e o anticoncepcional hormonal.<sup>7</sup>

A eficácia do AINE no alívio da dismenorreia já está descrita há décadas.<sup>10,11</sup> Diversos AINE foram testados para o tratamento da dismenorreia primária, mostrando-se eficazes no alívio dos sintomas.<sup>9-12</sup> Esse efeito é provavelmente comum a todos os AINE,<sup>3</sup> no entanto, nem todos eles trazem essa indicação em suas bulas.

Uma extensa revisão de literatura realizada sobre o tratamento da dismenorreia primária com AINE pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e pela Associação Médica Brasileira (AMB) encontrou eficácia em muitos fármacos dessa categoria.<sup>12</sup>

Uma revisão sistematizada da Cochrane Library incluiu 73 estudos randomizados e encontrou eficácia dos AINE em comparação ao placebo. Alguns estudos incluídos também compararam os AINE ao paracetamol, observando-se superioridade dos primeiros. Os autores também concluíram que as evidências existentes são insuficientes para afirmar que algum AINE seja superior aos demais.<sup>13</sup>

O AINE age bloqueando a enzima ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela conversão do ácido aracdônico em endoperóxidos cíclicos, por sua vez, substrato para a formação das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A<sub>2</sub> (Figura 3).<sup>4</sup> Portanto, o bloqueio da COX pelo AINE leva à redução da disponibilidade de prostaglandinas, substâncias intimamente relacionadas à gênese do distúrbio.



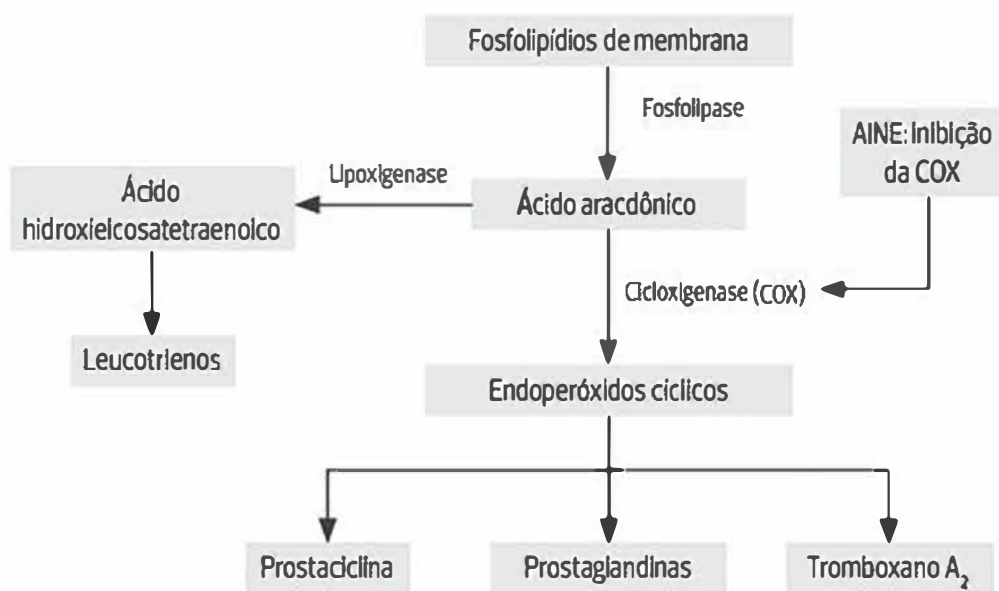


FIGURA 3 Cascata da síntese das prostaglandinas e mecanismo de ação do AINE.<sup>4</sup>

COX: enzima cicloxygenase.

Outra forma de abordagem terapêutica é por meio do anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO), a pílula combinada: embora essa indicação não conste em bula, ela é usualmente bem aceita na literatura científica.<sup>3</sup>

Há demonstração de redução das prostaglandinas presentes no fluido menstrual com a utilização dos AHCO.<sup>4</sup> Um dos mecanismos de ação do AHCO é impedir o espessamento do endométrio. Como decorrência do endométrio mais fino observado em usuárias de AHCO, há menos substrato para a produção de prostaglandinas. Além disso, a inibição da ovulação também propicia menor produção de prostaglandinas.<sup>14</sup>

Uma revisão sistematizada da Cochrane Library incluiu 10 estudos, concluindo que o AHCO é eficaz contra a dismenorreia. Não se notaram diferenças entre as diversas formulações de AHCO.<sup>15</sup>

Geralmente, os AINE são considerados primeira linha de tratamento para a dismenorrea primária, em virtude da menor quantidade de evidências para o AHCO,<sup>7,16</sup> logicamente, quando há também o interesse de anticoncepção, o AHCO pode ser a primeira escolha. O alívio da dismenorrea é um reconhecido benefício extracontraceptivo do AHCO.<sup>17,18</sup> Deve-se mencionar que nenhum estudo randomizado comparou o AINE ao AHCO.

Outra revisão da Cochrane Library informa que o uso de AHCO em regime de ciclo estendido ou uso contínuo é superior ao uso cíclico tradicional no alívio de dores relacionadas ao período menstrual.<sup>19</sup>

Se, após 6 meses de tratamento com AINE ou com AHCO, não houver alívio das dores menstruais, o diagnóstico deve ser revisto, devendo-se realizar exames complementares e até mesmo laparoscopia, a fim de se investigar doenças pélvicas (Figura 4).<sup>15,17,20</sup>

O anel vaginal e o adesivo contraceptivo parecem ser tão eficientes quanto o AHCO; entretanto, são poucos os estudos que avaliaram esse fato.<sup>21</sup> O dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel também se associa à redu-

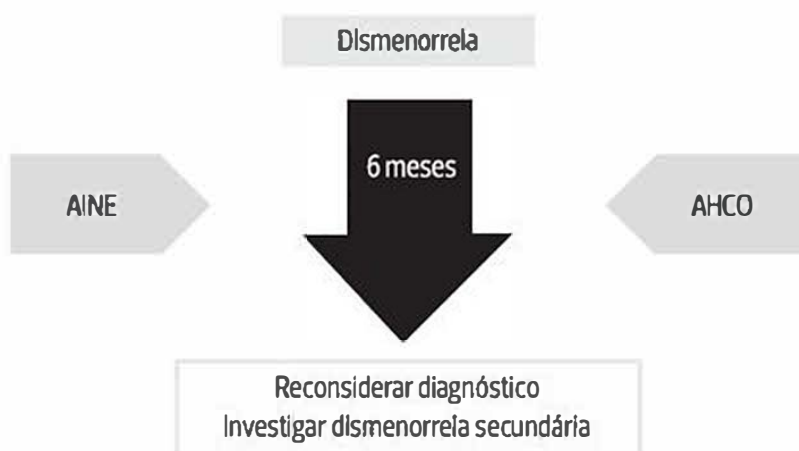


FIGURA 4 Conduta na falha de tratamento da dismenorrela primária.<sup>15,17</sup>

AINE: anti-inflamatório não esteróide; AHCO: anticoncepcional hormonal combinado oral.

ção da dismenorreia.<sup>22</sup> O mesmo ocorre com o implante subdérmico liberador de etonogestrel.<sup>23</sup>

A acupuntura pode reduzir o período de dor associada à dismenorreia; contudo, há necessidade de estudos de melhor qualidade para que se possa recomendar a modalidade terapêutica.<sup>24</sup>

A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) mostrou-se eficaz no alívio da dismenorreia em pequenos estudos.<sup>25</sup> Uma revisão sistematizada concluiu que a vitamina B1 na dose de 100 mg ao dia se mostrou eficaz, com base em apenas um grande estudo randomizado; e magnésio parecer ser tratamento promissor, todavia, ambos os tratamentos ainda não são recomendados, merecendo mais estudos. A revisão considerou também que as evidências não são suficientes para recomendar o uso de tratamentos herbáceos, vitamina B6, vitamina E e ômega-3, pois, embora possa haver estudos mostrando algum benefício, as pesquisas foram feitas com pequenas casuísticas e em pouca quantidade.<sup>26</sup>

Quanto aos exercícios físicos, outra revisão sistematizada da Cochrane Library encontrou quatro estudos; entretanto, apenas um pode ser incluído do relatório final. Houve alguma evidência de alívio da dismenorreia durante os três ciclos de observação; contudo, os autores da revisão recomendam cautela na interpretação dos resultados, em virtude da pequena quantidade de participantes no ensaio e de sua qualidade limitada.<sup>27</sup>

O tratamento da dismenorreia secundária deve ser realizado de acordo com a causa.

### **Considerações finais**

A dismenorreia, ou menstruação dolorosa, apresenta alta prevalência durante a fase reprodutiva da mulher. A forma primária é aquela na qual não há doença pélvica que a explique, sendo mais comum no final da adolescência e no início da vida adulta. A secundária é aquela causada por outra doença.

Quando o quadro clínico sugere fortemente se tratar de dismenorreia primária, não há necessidade de exames complementares e, no caso contrário, a investigação complementar deve ser orientada conforme a suspeita clínica.

O tratamento da forma primária tem o AINE como medicamento de primeira linha. O AHCO é também aceito para a terapêutica, especialmente quando há necessidade de anticoncepção concomitante. Quando não há alívio em até 6 meses, deve-se rever o diagnóstico. O tratamento da forma secundária deve ser feito de acordo com a causa.

### **Caso clínico**

A.M.S., 17 anos, estudante. Há cerca de 2 anos, apresenta cólicas menstruais que se iniciam junto com a menstruação, com duração geralmente não ultrapassando os 2 primeiros dias menstruais, sendo mais intensa no primeiro. A mãe já a medicou com um antiespasmódico comum, de venda livre de prescrição, mas não notou grande alívio. Diz que, às vezes, precisa faltar à escola no primeiro dia menstrual, porque a dor é intensa.

Nega outras doenças ou cirurgia e não utiliza nenhum medicamento. Não é tabagista. Nega doenças significativas na família.

Teve sua primeira menstruação aos 14 anos, e os ciclos menstruais são regulares. Tem relações sexuais esporádicas (cerca de uma vez por mês ou a cada 2 meses) e informa sempre utilizar o preservativo. Diz não querer tomar pílula anticoncepcional por enquanto, pois tem medo de engordar.

Ao exame físico e ginecológico, não se constatou nenhuma anormalidade.

### **Hipótese diagnóstica: dismenorreia primária**

Exames complementares: em função do quadro clínico altamente sugestivo de dismenorreia primária, não foram solicitados exames complementares.

Conduta: instituído tratamento com AINE, orientando a paciente a iniciar o medicamento assim que menstruasse e que o tomasse por 2 dias. Foi orientada a retornar em 3 meses.

Retorno: a paciente relatou grande alívio das dores menstruais e não perdeu mais aulas. Considerou que sua qualidade de vida melhorou sobremaneira.

### Referências bibliográficas

1. Reddish S. Dysmenorrhoea. *Aust Fam Phys* 2006;35(11):842-9.
2. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2014; 36(1):104-13.
3. French L. Dysmenorrhea. *Am Fam Phys* 2005; 71:285-92.
4. Dawood MY. Primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2006; 108:428-41.
5. Harel Z. A contemporary approach to dysmenorrhea in adolescents. *Pediatr Drugs* 2002;4(12):797-805.
6. Deligeorgiou E. Dysmenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:237-44.
7. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 2014; 89(5):341-6.
8. Chian WV, Dawood MY, Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect on prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:102-8.
9. Zhang WV, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(7):780-9.
10. Jones DE, Halbert DR, Demers LM, Fontana J. Prostaglandin levels in endometrial jet wash specimens in patients with dysmenorrhea before and after indomethacin therapy. *Prostaglandins* 1975;10(6):1047-56.
11. Kauppila A, Puolakka J, Ylikorkala O. The relief of primary dysmenorrhea by ketoprofen and indomethacin. *Prostaglandins* 1979;18(4):647-53.
12. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Dismenorreia primária: tratamento. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(5):413-9.
13. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, 2015, Issue 2, Art. No. CD001751.

14. Sanfilippo J, Erb T. Evaluation and management of dysmenorrhea in adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51(2):257-67.
15. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, 2015, Issue 2, Art. No. CD002120.
16. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(15):2157-70.
17. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005; 11(5):513-25.
18. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5(5):201-13.
19. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JJ, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, 2015, Issue 2, Art. No. CD004695.
20. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; 19(5):570-82.
21. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Stockton LL, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, 2015, Issue 2, Art. No. C0003552.
22. Helkinheimo O, Gemzell-Danielsson K. Emerging indications for the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(1):3-9.
23. Hohmann H, Creinin MD. The contraceptive implant. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(4):907-17.
24. Smith CA, Zhu X, He L, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, 2015, Issue 2, Art. No. CD007854.
25. Proctor M, Farquhar C, Stones W, He L, Zhu X, Brown J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, 2015, Issue 2, Art. No. CD002123.

26. Proctor M, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2015, Issue 2, Art. No. CD002124.
27. Brown J, Brown S. Exercise for dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2015, Issue 2, Art. No. CD004142.

# 9

## Doenças sexualmente transmissíveis

DULCIMARY DIAS BITTENCOURT

### Introdução

O termo doenças sexualmente transmissíveis (DST) corresponde a infecções disseminadas pelo contato íntimo e sexual, provocadas por bactérias, vírus, fungos e protozoários. As DST são consideradas como um dos problemas de saúde pública mais comuns em todo o mundo. Estima-se que metade das mulheres irá adquirir alguma DST ao longo da vida. Mais de 50% são portadoras assintomáticas e as consequências para a saúde são mais frequentes e mais graves do que para os homens. Em ambos os sexos, tornam o organismo mais vulnerável a outras doenças, inclusive a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), além de terem relação com a mortalidade materna e infantil. No Brasil, as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) de infecções de transmissão sexual na população sexualmente ativa, a cada ano, são:<sup>1</sup>

- sífilis: 937.000;
- gonorreia: 1.541.800;



- clamídia: 1.967.200;
- herpes genital: 640.900;
- papilomavírus humano (HPV): 685.400.

Como em qualquer epidemia, os princípios básicos para atenção às DST visam a interromper a cadeia de transmissão e a prevenir novas ocorrências. A paciente deve ser abordada, atentando-se para suas particularidades. Em uma única consulta, deve-se chegar ao diagnóstico, oferecer o tratamento e fazer o aconselhamento adequado.

O exame físico e a anamnese da paciente e de seus contatos sexuais são os principais elementos diagnósticos das DST, por causa da dificuldade de acesso imediato aos exames laboratoriais. O exame físico deve englobar exame da pele, da mucosa orofaríngea, dos linfonodos e o exame ginecológico completo.

A OMS e o Ministério da Saúde do Brasil preconizam o manejo sindrômico das DST. Esse método permite aumentar os índices de detecção e de tratamento; assim, optou-se por direcionar este capítulo de acordo com essa abordagem. As síndromes são divididas em duas categorias: corrimentos e úlceras. O corrimento poder ser uretral ou vaginal, e os principais agentes causadores são: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma sp* e *Trichomonas vaginalis*. As úlceras podem ser causadas pelo herpes-vírus tipo 1 e 2, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis* e *Chlamydia trachomatis* sorotipos L1, L2 e L3. Não fazem parte dessa abordagem sindrômica o HPV, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as hepatites B e C.<sup>2-4</sup>

### ***Chlamydia trachomatis***

É um bacilo Gram-negativo de vida intracelular obrigatória, com tropismo pelas células epiteliais colunares da conjuntiva, da uretra, do endocérvix e

da tuba uterina, e está relacionado com outras doenças, como conjuntivite, salpingite, pneumonia e artrite. É mais prevalente entre mulheres de 15 a 19 anos de idade. A OMS estima que há mais de 90 milhões de novos casos no mundo por ano de clamídia, sendo cerca de duas a três vezes mais comum que a infecção gonocócica. A maioria dos casos, 90%, é assintomática, mas pode cursar com corrimento uretral ou vaginal mucopurulento e disúria. Ao exame especular, pode-se encontrar cervicite com saída de secreção purulenta através do canal endocervical, colo friável e dor à palpação. Cerca de 1/3 das pacientes não tratadas podem evoluir para doença inflamatória pélvica (DIP), podendo levar a gravidez ectópica, infertilidade e dor pélvica crônica. Quando ocorre na gravidez, é associada ao aumento do risco de trabalho de parto prematuro, baixo peso do recém-nato e mortalidade perinatal. Por esse motivo, todas as gestantes devem ser rastreadas para clamídia.

O diagnóstico padrão-ouro para clamídia é feito por meio de teste de amplificação de ácidos nucleicos (PCR), que é o de maior sensibilidade e especificidade.<sup>5,6</sup>

O tratamento imediato da paciente infectada e de seu parceiro evita a transmissão sexual, a disseminação da infecção a outros parceiros e a reinfeção da paciente. Para o tratamento da *Chlamydia trachomatis*, pode-se utilizar 1 g de azitromicina, dose única, ou doxiciclina 100 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias. A azitromicina tem excelente ação intracelular e, sendo sua meia-vida de 5 a 7 dias, pode ser administrada em dose única. Outros esquemas de tratamento são: amoxicilina 500 mg, estearato de eritromicina 500 mg, tetraciclina 500 mg, todos via oral (VO), a cada 6 horas, por 7 dias. Ofloxacina 400 mg, VO, a cada 12 horas, por 7 dias, ou levofloxacino 500 mg, dose única diária, durante 7 dias, também são eficazes, porém são contraindicados para menores de 18 anos, gestantes e lactantes. A gestante pode fazer uso de azitromicina, amoxicilina ou eritromicina.<sup>6,7</sup>

### Gonorreia ou blenorragia

É uma infecção causada pelo diplococo Gram-negativo intracelular *Neisseria gonorrhoeae*. A bactéria, após invadir as células epiteliais, multiplica-se em vacúolos intracelulares e infecta preferencialmente as membranas mucosas do trato genital inferior, do reto, da orofaringe, da conjuntiva e, ocasionalmente, das glândulas de Skene e Bartholin. Representa a segunda causa mais comum de infecção bacteriana de transmissão sexual. Um estudo realizado em Goiânia em mulheres de 15 a 19 anos, assintomáticas, mostrou a prevalência de clamídia de 14,5% e *N. gonorrhoeae* de 2,1%. A incubação tem um período curto, de 3 a 5 dias e, após a exposição, acredita-se que 20 a 50% dos homens e 60 a 90% das mulheres se tornam portadores.

Embora a maioria das mulheres seja assintomática, quando há sintomas, a mulher queixa-se de leucorreia, disúria ou polaciúria, sangramento irregular, sinusiorragia, dor pélvica, prurido e ardência vulvar. Ao exame especular, há exudato cervical purulento, com edema, hiperemia e friabilidade. A hiperemia dos orifícios das glândulas de Skene constitui a mancha de Sãnger, que é considerada patognomônica da gonococia crônica. A infecção pode ascender do colo para o trato genital superior, por via canalicular, levando à doença inflamatória pélvica (DIP), à peritonite e eventualmente à peri-hepatite aguda ou síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. O consequente dano tubário pode levar a quadros de gravidez ectópica, infertilidade e dor pélvica e, assim como a infecção por clamídia, associa-se a resultados adversos na gravidez, como corioamnionite, ruptura prematura de membranas e parto prematuro. A transmissão vertical pode causar conjuntivite e pneumonia ao recém-nascido, motivo pelo qual é realizado de rotina o método de Credé, que consiste na aplicação de colírio de nitrato de prata a 1% nos recém-nascidos. No caso de infecção gonocócica disseminada, a tríade poliatralgia, tenossinovite e dermatite torna-se presente.<sup>4</sup>

O diagnóstico da gonorreia pode ser feito por meio de bacterioscopia com coloração de Gram ou cultura em meio específico: Thayer-Martin, Transgrow e outras. Entretanto, a PCR é o exame com mais sensibilidade, principalmente nas pacientes assintomáticas.<sup>5</sup>

Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento para essa doença consiste em: ceftriaxona 250 mg, IM, como primeira opção, inclusive para o tratamento das gestantes. Ofloxacino 400 mg, VO, cefixima 400 mg, VO, ciprofloxacino 500 mg, tianfenicol 2,5 g, espectinomicina 2 g, IM, todos em dose única, também são utilizados. A azitromicina, na dose de 2 g, é eficaz contra a infecção gonocócica não complicada.<sup>7</sup>

### ***Trichomonas vaginalis***

O *Trichomonas vaginalis* é um protozoário aeróbico flagelado que foi descrito por Donne em 1836. A tricomoníase é considerada a DST não viral mais comum no mundo, com 170 milhões de casos novos por ano. É reconhecida como importante fonte de morbidade reprodutiva e facilitadora de aquisição e transmissão do HIV, sendo assim uma importante questão de saúde pública.<sup>2</sup>

A queixa mais comum é de corrimento, às vezes abundante, variando de fluido a espesso, amarelado ou esverdeado, com odor fétido. São comuns as queixas de ardência, hiperemia, prurido vulvar e disúria.

Ao exame ginecológico, evidenciam-se geralmente vulvite discreta, vagina com hiperemia difusa, secreção amarela ou esverdeada abundante, colo hiperemiado com aspecto de morango ou framboesa e, quando utilizado o teste de Schiller, o colo fica com aspecto de pele de tigre. Contudo, o aspecto clínico não é suficiente para o diagnóstico em aproximadamente 50% dos casos. O pH vaginal é igual ou superior a 5 e o teste do KOH costuma ser positivo.<sup>3</sup>

O diagnóstico pode ser obtido com a visualização dos protozoários em exame microscópico a fresco do conteúdo vaginal, mas, apesar de baixo cus-

to, a sensibilidade é baixa. Outras formas de diagnóstico podem ser feitas pelo método de Gram: cultura em meio de Diamond, que tem alta sensibilidade, mas, na prática, não é utilizada, citologia corada pelo método de Papanicolaou e PCR, que atualmente é usada como método mais sensível, porém com alto custo.<sup>4,8</sup>

O fármaco de escolha para tratamento da tricomoníase é o metronidazol, droga classe B, podendo ser utilizada na gestação em qualquer período. O metronidazol 2 g pode ser utilizado em dose única ou 250 mg, VO, a cada 8 horas por 7 dias ou 500 mg, a cada 12 horas por 7 dias. Outras opções: secnidazol 2 g, dose única, e tinidazol 2 g, dose única.<sup>8</sup>

### Micoplasma

Micoplasma é um termo usado para designar a classe de Mollicullites, que abrange os micoplasmas e ureaplasmas, sendo os mais comuns; *M. hominis* e *U. urealyticum*, que são bactérias procarióticas desprovidas de parede celular. A presença desses microrganismos está relacionada à infertilidade e a partos pré-terminos. Costuma ser assintomática ou ter os mesmos sintomas da clamídia.<sup>2,3</sup>

O diagnóstico é feito tradicionalmente pela cultura, porém a utilização da PCR aumenta a sensibilidade.

O tratamento deve ser com metronidazol ou clindamicina quando a cultura apresenta valores entre  $10^3$  e  $10^4$  UAC/mL. Outras opções são as tetraciclina, macrolídeos e quinolonas.<sup>9</sup>

### Herpes

É a DST ulcerativa mais comum, causada pelo herpes-vírus simples tipo 2 (HSV-2) e pelo herpes-vírus tipo 1 (HSV-1), que afetam a genitália e a orofaringe, respectivamente. Entretanto, recentemente, vem aumentando o número

de infecções genitais pelo HSV-1, principalmente em mulheres jovens. Estima-se que em 2012 existiam 417 milhões de pessoas infectadas pelo HSV-2, entre 15 e 49 anos, com uma prevalência global de 11,3%. O HSV-2 aumenta o risco em três vezes da aquisição do HIV; em retorno, o HIV aumenta a frequência e a gravidade das infecções herpéticas.<sup>10</sup>

O período de incubação varia de 13 a 14 dias no caso de primoinfecção. Cerca de 80% das pessoas que portam o HSV-2 são assintomáticas e transmitem a infecção sem terem conhecimento desse fato. Nos casos de pessoas sintomáticas, a clínica é geralmente exuberante, principalmente na primoinfecção ou infecção primária: inicia-se com sintomas prodrômicos, como prurido, ardência, hipersensibilidade, queimação e parestesias, que são seguidos de lesões, pápulas eritematosas de 3 a 10 mm, estas, por sua vez, seguidas de vesículas agrupadas em conteúdo citrino, que se rompem dando origem a ulcerações dolorosas, que não ultrapassam 1 mm. Em 50% dos casos, pode haver adenopatia inguinal bilateral, corrimento aquoso, febre e mal-estar geral. Após a infecção primária, o vírus ascende através dos nervos periféricos sensoriais, penetra nos núcleos das células ganglionares e entra em estado de latência. A recorrência da crise é em torno de 50% para o HSV-1 e 80% para o HSV-2.<sup>2-4</sup>

O diagnóstico é geralmente clínico, baseado na história e no aspecto das lesões, mas a identificação do vírus pode ser feita por meio de cultura, com boa sensibilidade quando o material é colhido da vesícula, citologia do raspado da lesão pelo método de Tzanc (multinucleação e balonização celular) e Papanicolaou (inclusões virais). A PCR é considerada o teste de escolha, porém com maior custo. Os testes sorológicos não são recomendados de rotina, mas são indicados em algumas situações, como gestantes que, caso sejam confirmadas soronegativas, deverão se proteger para evitar a infecção durante a gravidez.<sup>11</sup>

TABELA 1 Tratamento do herpes

	Aciclovir	Valaciclovir	Famciclovir
Primoinfecção	400 mg, VO, a cada 8h ou 200 mg, VO, a cada 4h por 7 dias	1 g, VO, a cada 12h por 7 dias	250 mg, VO, a cada 8h por 7 dias
Recorrência	400 mg, VO, a cada 8h por 5 dias	500 mg, VO, a cada 12h por 5 dias	125 mg, VO, a cada 12h por 5 dias

Nas gestantes, o tratamento deve ser realizado com aciclovir, especialmente em casos de primoinfecção.<sup>3</sup>

Sífilis

Doença infecciosa sistêmica, de evolução crônica, causada por uma bactéria espiroqueta-Gram-negativa, *Traponema pallidum*. Infecção de transmissão sexual, com alta infectividade nos estágios recentes da doença, pode ser transmitida da mãe para o feto, via transplacentária, ocasionando muitos danos ao feto. Foi dividida em fases baseadas nos achados clínicos, facilitando assim o tratamento e o seguimento.<sup>2,3,12</sup>

A fase primária caracteriza-se pela presença do cancro duro, após uma média de 21 dias do contato sexual. Verifica-se lesão rósea, ulcerada, única, indolor, com base endurecida, fundo limpo e brilhante geralmente nos pequenos lábios, vagina e colo, que desaparece em 3 semanas sem deixar cicatriz e acompanhada de adenopatia.

A fase secundária surge cerca de 6 semanas após o aparecimento do cancro com lesões papulares ou planas eritematosas que acometem principalmente o tronco e as sífilides, que são lesões papuloerosivas, pustulosas e hipertróficas que aparecem na cavidade oral, genital, nas palmas e nas plantas que, caso confluem, formam placas infectantes chamadas condiloma

plano. Pode haver microadenopatia, artralgia, febrícula, cefaleia e adinamia. As lesões regridem espontaneamente.

A fase latente pode ser recente ou tardia, é um período sem sinais ou sintomas, mas cujo diagnóstico pode ser feito por testes sorológicos.

A fase terciária aparece de 3 a 12 anos após a infecção, com lesões cutaneomucosas (tubérculo ou goma), neurológicas (*tabes dorsalis*, demência), aneurisma aórtico e artropatia de Charcot.

O diagnóstico é feito principalmente com testes sorológicos, que podem ser não específicos (não treponêmicos) e podem ser falso-positivos nos casos de colagenoses, mononucleose, malária, febre, hanseníase, vacinação, idosos e grávidas. Os testes não treponêmicos são utilizados para *screening* da sífilis e são representados pelo VDRL (*venereal disease research laboratory*) e pelo RPR (*rapid plasma reagin*), e são utilizados para triagem e monitoramento da infecção. Tornam-se positivos de 3 a 6 semanas após a infecção e podem permanecer com titulação baixa após o tratamento por causa de memória sorológica. Os testes treponêmicos têm aglutinação passiva (FTA-Abs e MHATP), são testes mais sensíveis e específicos, porém permanecem positivos após o tratamento. O diagnóstico também pode ser feito pelo exame em campo escuro do material das lesões, imunofluorescência e PCR para pesquisa de líquido amniótico e liquor do neonato.<sup>2-4,12</sup>

A droga de escolha para o tratamento é a penicilina G:

- primária: penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única;
- secundária ou latente com menos de 1 ano de evolução: penicilina benzatina, IM, em duas doses semanais de 2,4 milhões UI, perfazendo 4,8 milhões de UI;
- terciária, latente tardia (mais de 1 ano) e latente de duração ignorada: penicilina benzatina 7,2 milhões de UI, IM, em três doses semanais de 2,4 milhões UI;



- neurosífilis: penicilina cristalina (atravessa a barreira hematoencefálica) 3 a 4 milhões de UI, EV, a cada 4 horas, ou por infusão contínua, no total de 18 a 24 milhões de UI/dia por 10 a 14 dias; ou penicilina procaína 2,4 milhões UI/dia, IM + probenecida 500 mg/dia, VO, 4 vezes/dia, ambas de 10 a 14 dias.

Nos casos de alergia à penicilina, pode-se usar estearato de eritromicina 500 mg, VO, a cada 6 horas durante 15 dias para sífilis recente e durante 30 dias para sífilis tardia.

As gestantes devem ser investigadas na primeira consulta, no terceiro trimestre e no momento do internamento, e o tratamento não difere do período não gestacional.

O uso da penicilina benzatina pode desencadear a reação de Jarisch-Herxheimer, que se caracteriza por febre, cefaleia, mialgia e exantema.<sup>23,12</sup>

### **Cancro mole (cancroide, úlcera de Ducreyi, cavalo, cancrela)**

O cancro mole é causado pelo bacilo Gram-negativo *Haemophilus ducreyi*. A OMS estima uma incidência anual mundial de 6 milhões de casos. É um problema de saúde pública por ser um facilitador da aquisição do HIV e vice-versa. O período de incubação varia de 3 a 5 dias e inicia-se com aparecimento de pápula dolorosa que, em 48 horas, se torna pústula e úlcera. Geralmente, as úlceras aparecem em regiões como lábios, ânus, clitóris e fúrcula vulvar. São múltiplas, de base amolecida coberta por exsudato necrótico amarelo de odor fétido e aparecimento de adenomegalia inguinal unilateral em 50% dos casos, que podem evoluir para abscesso (bulbão).<sup>23</sup>

O cancro de Rollet é a denominação da associação de cancro mole com cancro duro.

O diagnóstico é sugestivo pelo exame clínico, porém pode-se fazer cultura da secreção da borda da lesão ou do bulbão. Atualmente, dispõe-se da PCR com maior sensibilidade.<sup>13</sup>

O tratamento se faz geralmente com doses únicas de: ciprofloxacino 500 mg, VO, ceftriaxona 250 mg, IM, azitromicina 1 g, VO, porém podendo ser usado estearato de eritromicina por 7 dias ou doxiciclina por 10 dias. Na gestante, opta-se pela ceftriaxona 250 mg, IM.<sup>13</sup>

### **Donovanose (granuloma inguinal)**

A donovanose é uma enfermidade benigna, de evolução crônica, causada por uma bactéria intracelular negativa, a *Klebsiella granulomatis*, conhecida como *Calymmatobacterium granulomatis*, e sua incidência é de 5% entre as DST.<sup>3</sup>

Inicia-se com um nódulo ou pápula que causa erosão, levando à formação de uma úlcera, que cresce lentamente, sangra com facilidade e é indolor. Evolui para lesão vegetante ou ulcerovegetante, com configuração em espelho, única ou múltipla, sem adenite.<sup>2</sup>

O diagnóstico laboratorial se faz pela pesquisa direta do corpúsculo de Donovane de esfregaço da lesão ou biópsia, podendo também ser usada a PCR.<sup>13</sup>

O tratamento recomendado pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) é azitromicina 1 g, semanal, por no mínimo 3 semanas ou até melhora das lesões. Outros regimes de tratamento preconizados são:

- doxiciclina 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 3 semanas ou até a cura clínica;
- ciprofloxacino 750 mg, VO, a cada 12 horas, por 3 semanas ou até a cura clínica;
- estearato de eritromicina 500 mg, VO, a cada 6 horas, por 3 semanas ou até a cura clínica;<sup>14</sup>

- sulfametoxazol/trimetoprim a 160/800 mg, VO, a cada 12 horas, por 3 semanas ou até cura clínica.

### **Linfogranuloma venéreo (mula, doença de Nicolas-Favre-Durand, bulbão clmático)**

O linfogranuloma venéreo (LGV) é causado pela *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3, e caracteriza-se pela presença de bulbão inguinal, com período de incubação de 3 a 30 dias.<sup>3</sup>

A clínica caracteriza-se por três fases. Na primeira fase, aparecem pápulas na região genital, que se tornam úlceras herpetiformes não dolorosas e desaparecem sem deixar cicatrizes. A segunda fase caracteriza-se pela disseminação linfática regional, ocorre 1 a 6 semanas após a lesão inicial, com aparecimento de nódulos linfáticos, dolorosos, unilaterais, que evoluem para flutuação, supuração e fistulização, os clássicos bulbões. A terceira fase caracteriza-se pelas sequelas da doença, ocorre mais nas mulheres, que cursa com elefantíase genital decorrente de obstrução linfática e fístulas retais, vaginais, vesicais e estenose retal.<sup>2</sup>

O diagnóstico laboratorial pode ser feito por PCR, método de imunofluorescência, teste de fixação de complemento, cultura e histopatológico de biópsia.<sup>16</sup>

O tratamento tem como primeira escolha a doxiciclina 100 mg, VO, a cada 12 horas, durante 21 dias. Outras opções são: estearato de eritromicina 500 mg, VO, a cada 6 horas, por 21 dias; azitromicina 1 g, VO, semanal, durante 3 semanas; tetraciclina 500 mg, VO, a cada 6 horas, durante 21 dias.<sup>15</sup>

### **Papilomavírus humano**

O HPV é um DNA-vírus do grupo papovavírus, com mais de 300 tipos identificados, dos quais em torno de 40 infectam a área genital. A maioria das infecções por HPV é assintomática ou não diagnosticada. A maioria das pessoas

sexualmente ativas torna-se infectada pelo HPV pelo menos uma vez na vida. Os HPV oncogênicos ou de alto risco, como HPV 16 e HPV 18, causam a maioria dos cânceres e pré-cânceres da região genital, anal e orofaringe, enquanto os HPV não oncogênicos, ou de baixo risco, como HPV 6 e HPV 11, causam as verrugas genitais (condiloma acuminado) e as papilomatoses de laringe.<sup>4,7,16</sup>

O período de incubação varia de 2 semanas a 8 meses. As áreas de microtraumas são as mais suscetíveis de infecção. A infecção pode se dar de três formas: subclínica, clínica e latente. Na forma subclínica, o HPV causa alteração nas células epiteliais, sendo possível vê-las no exame citológico, e as lesões cervicais ou vaginais são passíveis de visualização somente ao colposcópio. A forma clínica é possível de ser vista a olho nu, pela presença de verrugas únicas ou múltiplas, localizadas ou difusas, de tamanhos variáveis, altamente contagiantes. Na forma latente, é possível detectar a infecção somente com pesquisa do DNA viral, pela PCR e captura híbrida, não alteração tecidual e presença do vírus apenas no núcleo da célula.<sup>16</sup>

O diagnóstico da forma clínica, que é o que interessa neste capítulo, é basicamente feito pela clínica, podendo na dúvida ou suspeita de malignidade fazer análise histopatológica da lesão.<sup>16</sup>

O tratamento das verrugas é feito com métodos destrutivos ou ablativos:

- ácido tricloroacético (ATA) a 80 a 90% em solução alcoólica: aplicar pequena quantidade somente nos condilomas e deixar secar, após o qual a lesão ficará branca. Repetir semanalmente, se necessário. Esse método poderá ser usado durante a gestação, quando a área lesionada não for muito extensa. Do contrário, deve ser associado à exérese cirúrgica;
- podofilotoxina 0,15% creme: aplica-se 2 vezes/dia, somente sobre as lesões, durante 3 dias. Se necessário, o ciclo pode ser repetido por não mais que quatro vezes, com intervalos de 4 dias de repouso. Está contraindicado em crianças e gestantes;

- podofilina 10 a 25% em solução alcoólica ou em tintura de Benjoim: aplicar em cada verruga e deixar secar. Repetir semanalmente, se necessário. É contraindicada em crianças e gestantes;
- imiquimode 5% creme: a aplicação tópica deve ser feita à noite, ao deitar, três vezes durante a semana, em dias alternados, durante 16 semanas no máximo. A área de tratamento deve ser lavada com sabão neutro e água 6 a 10 horas depois da aplicação;
- eletrocauterização, eletrocoagulação ou eletrofulguração;
- criocauterização ou crioterapia ou criocoagulação: é útil quando há poucas lesões ou lesões muito ceratinizadas. Pode ser necessária mais de uma sessão terapêutica, respeitando-se um intervalo de 1 a 2 semanas;
- exérese cirúrgica: esse método traz maiores benefícios aos pacientes que tenham grande número de lesões ou extensa área acometida, ou, ainda, em casos resistentes a outras formas de tratamento.<sup>3,4</sup>

### **Vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da família Retroviridae e subfamília Lentivirinae. O HIV ataca o sistema imune, atingindo principalmente os linfócitos T CD4+, o que leva o indivíduo a desenvolver a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2012, o Brasil tem 656.701 casos registrados de Aids. Em 2011, foram notificados 38.776 casos da doença e a taxa de incidência de Aids no Brasil foi de 20,2 casos por 100 mil habitantes.<sup>2-4,7</sup>

O conhecimento da infecção por HIV tem importantes implicações clínicas, porque o HIV altera o sistema imune e consequentemente afeta o diagnóstico, a avaliação, o tratamento e o seguimento das outras DST. As principais formas de transmissão do HIV são sexual, sanguínea e vertical.<sup>2-4,7</sup>

O início da infecção é assintomático, e cerca de 45 a 90% das pessoas desenvolvem a infecção aguda, com sintomas de perda de peso, sudorese noturna, faringite, linfadenopatia e *rash* eritematoso maculopapular, que se resolve em algumas semanas, e as pessoas tornam-se assintomáticas. Os indivíduos infectados evoluem com sinais de disfunção imune progressiva e progridem para Aids. O CDC define Aids como a presença de certas condições clínicas: infecções oportunistas específicas, neoplasia, demência, encefalopatia, síndrome consumptiva, rápida evolução da neoplasia intraepitelial para câncer e uma contagem de linfócitos CD4 menor que 200/mm.<sup>4,7</sup>

O diagnóstico se faz por meio do teste ELISA, que busca anticorpos contra o HIV. Caso seja detectado algum anticorpo anti-HIV no sangue, é necessária a realização de outros testes, como o Wester-Blot, o teste de imunofluorescência indireta para o HIV-1 e o imunoblot. Há os testes rápidos que permitem que o paciente, no mesmo momento em que faz o teste, tenha conhecimento do resultado e receba o aconselhamento pré e pós-teste. É importante salientar que as gestantes serão rastreadas na primeira consulta do pré-natal, no terceiro trimestre e no momento do internamento.<sup>3,4,7</sup>

O tratamento é feito com medicamentos antirretrovirais (TARV), cujo objetivo é retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida.<sup>4</sup>

### Hepatites B e C

A OMS estima que, no mundo, 325 milhões de pessoas são portadoras crônicas do vírus da hepatite B e 170 milhões são portadoras crônicas do vírus da hepatite C. No Brasil, devem existir cerca de 2 milhões de portadores crônicos de hepatite B e 3 milhões de portadores da hepatite C. A maioria das pessoas desconhece seu estado de portador e constitui elo importante na

cadeia de transmissão do vírus da hepatite B (HBV) ou do vírus da hepatite C (HCV), o que ajuda a perpetuar o ciclo de transmissão dessas infecções.<sup>3,4,17</sup>

A hepatite B é causada por um vírus DNA (VHB) e é o maior determinante de hepatites aguda e crônica no mundo. A transmissão por via sexual é umas das formas mais importantes de disseminação do vírus. O diagnóstico pode ser clínico com mal-estar, cefaleia, febre, anorexia, astenia e artralgia, confirmado por testes de marcadores sorológicos: HBS-Ag, HBeAg, anti-HBsAg, anti-HBcAg e anti-HBeAg. Na gravidez, a pesquisa é feita de rotina com HBSAg no primeiro e no terceiro trimestres. Em caso negativo, a paciente será submetida à vacinação com três doses (0,1 e 6 meses) e a dosagem do anti-HBs 30 a 60 dias após a terceira dose da vacina. Todo recém-nascido, independentemente do estado sorológico da mãe, deve ser vacinado ao nascer.

A hepatite C é causada por um vírus RNA (HCV), adquirido principalmente pós-transfusões de sangue. A transmissão sexual é rara, ocorrendo mais em homens homossexuais e na presença de infecção pelo HIV.

O surgimento de sintomas em pessoas com hepatite C aguda é muito raro. Entretanto, os que mais aparecem são cansaço, tontura, enjoo e/ou vômitos, febre, dor abdominal, pele e olhos amarelados, urina escura e fezes claras.<sup>17</sup>

O diagnóstico é clínico-laboratorial, com detecção do anti-HCV e por meio da PCR. Como não há vacina, a melhor forma de prevenção é a sorologia pré-transfusional e o uso de preservativos e de seringas descartáveis entre usuários de drogas ilícitas.<sup>3,4,17</sup>

## Conclusões

As DST representam um grande problema de saúde pública. É importante para os profissionais saber identificá-las no primeiro contato com a paciente e iniciar o tratamento adequado o mais precoce possível, principalmente

no caso das gestantes, podendo assim evitar ou atenuar danos para o feto. Deve-se lembrar sempre que os parceiros das pacientes infectadas devem ser tratados e o casal, orientado quanto às medidas de prevenção das doenças sexualmente transmissíveis.

### Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. DST em números. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/dst>; acessado em: 26 de julho de 2015.
2. Concelção JCJ. Ginecologia fundamental. São Paulo: Atheneu, 2005.
3. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. DST/Aids. Manual de orientação. São Paulo: Ponto, 2004.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. Doenças sexualmente transmissíveis: Manual de bolso. 2.ed. Brasília: MS, 2006.
5. Alves RRF, Santos SHR, Saddi VA, Nonato DR. Infecção do trato genital feminino pela *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. Rev Bras Patol Trato Genit Infer 2012; 2(4):192-7.
6. Keegan MB, Diedrich JT, Peipert JF. Chlamydia trachomatis infection: screening and management. J Clin Outcomes Manag 2014; 21(1):30-8.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015. MMWR 2015; 64(3).
8. Klsinger P. Epidemiology and treatment of trichomoniasis. Curr Infect Dis Rep 2015; 17:31:1-9.
9. Wojtani MDC. Infecção do trato genital feminino por *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*. Rev Bras Patol Trato Genit Infer 2012; 2(4):191.
10. Looker KJ, Amalla S, Margaret AS, Katherine ME, Turner KME, Vickerman P et al. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. Plos One 2015; 21:1-23.
11. Legoff J, Pére H, Bélc L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virol J 2014; 1(83):2-17.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico de gestação de alto risco. Sífilis. 5.ed. Brasília: MS, 2012.
13. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect 2003; 79:68-71.



14. O'Farrel N. Donovanosis. *Sex Transm Infect* 2002; 78:452-7.
15. Ceovic R, Gulin SJ. Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. *Infection and Drug Resistance* 2015; 8:39-47.
16. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* 2015; 7:3863-90.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites virais. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/hepatites-virais>: acessado em: 26 de julho de 2015.

### Leitura complementar

1. Sternak SL, Mestrovic T. Chlamydia trachomatis and genital mycoplasmas: pathogens with an impact on human reproductive health. *J Pathog* 2014; 2014:183167.

# 10 Doença inflamatória pélvica

KAREN PANISSET

## **Infecção ginecológica do trato genital superior**

A doença inflamatória pélvica (DIP) é um tema muito relevante na prática clínica ginecológica. É importante salientar que a literatura médica revela alguns aspectos controversos que serão assinalados ao longo deste capítulo.

## **Conceitos fundamentais**

Antes de aprofundar-se no estudo da DIP, é preciso sedimentar alguns conceitos importantes para o seu completo entendimento: o limite anatômico do trato genital feminino superior é o orifício interno (OI) do colo uterino. Em outras palavras, esse orifício separa o trato genital feminino superior do inferior. Então, para configurar um quadro de DIP, as bactérias têm de ascender pelo OI.

### Definição

A DIP é um conjunto de sinais e sintomas secundário à ascensão e à disseminação, no trato genital feminino superior, de microrganismos provenientes da vagina e/ou da endocérvice. Esses microrganismos podem acometer útero, trompas de Falópio, ovários, superfície peritoneal e/ou estruturas contíguas, como o fígado.

Assim, embora não seja um consenso, a DIP é comumente uma infecção aguda comunitária adquirida de agentes etiológicos de doenças sexualmente transmissíveis (DST). Menos comumente, está associada à manipulação do trato genital feminino (inserção de dispositivo intrauterino, biópsia de endométrio, curetagem uterina, histerossalpingografia), gestação ou outros processos primários abdominais.

Resumidamente, a DIP é uma afecção que compreende vários espectros inflamatórios e infecciosos do trato genital superior feminino, que incluem quaisquer combinações de endometrite, salpingite, abscesso(s) tubo-ovariano(s) e peritonite pélvica. E, por fim, ela constitui a complicação mais comum e grave das DST.

### Epidemiologia

Infelizmente, não há dados estatísticos completos no Brasil sobre a DIP.

A faixa etária prevalente encontra-se entre os 15 e 25 anos. Cerca de 70% das pacientes acometidas apresentam idade inferior a 25 anos. As adolescentes possuem risco três vezes maior de desenvolver DIP do que as pacientes acima de 25 anos.

Embora a taxa de mortalidade da DIP seja baixa, sua morbidade é alta. A DIP pode resultar em infertilidade por fator tubário em 12,5 a 25% das pacientes, em aumento da incidência de gestação ectópica em 6 a 10 vezes em

relação à população sadia e em dispareunia e dor pélvica crônica em 18% das pacientes acometidas.

Assim, as repercussões clínicas e econômicas dessa afecção impõem a mobilização para diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

### Agentes etiológicos

A DIP é um processo agudo, salvo nos casos em que é provocada por microrganismos causadores da tuberculose e da actinomicose. Nesse contexto, a infecção pelo *Actinomyces israelii* é comum em usuárias de dispositivo intrauterino (DIU). Vale salientar que, em cerca de 90% dos casos, a DIP é originária de agentes sexualmente transmissíveis.

Os agentes primários mais comuns da DIP são a *Neisseria gonorrhoeae* e a *Chlamydia trachomatis*. A DIP normalmente se inicia com a infecção cervical por *Chlamydia trachomatis* ou por *Neisseria gonorrhoeae*, que ascende ao trato genital superior e, na maior parte dos casos, conduz à infecção polimicrobiana. No entanto, estudos recentes sugerem que a proporção de casos atribuíveis aos agentes etiológicos supracitados está diminuindo, na medida em que menos de 50% das mulheres que receberam diagnóstico de DIP aguda apresentaram testes positivos para ambos os microrganismos.<sup>1</sup>

A *Neisseria gonorrhoeae*, corriqueiramente denominada de gonococo, é um diplococo Gram-negativo intracelular, com predileção pelo epitélio colunar pseudoestratificado e transicional do trato geniturinário. Aproximadamente 15% das mulheres que adquirem cervicite por *N. gonorrhoeae* evoluem para DIP.

A *Chlamydia trachomatis*, sorotipos D-K, comumente designada apenas como clamídia, representa o agente mais comum das uretrites não gonocócicas. A *Chlamydia* é um bacilo Gram-negativo intracelular obrigatório, que

apresenta tropismo pelas células epiteliais da conjuntiva, uretra, endocérvice e trompa. De forma análoga à *N. gonorrhoeae*, aproximadamente 15% das pacientes que adquirem cervicite por *C. trachomatis* evoluem para DIP.

A despeito do evento inicial, a microbiologia da DIP é polimicrobiana (aeróbios e anaeróbios). Foi descrita a participação de microrganismos que fazem parte da flora vaginal, como anaeróbios estritos ou obrigatórios (*Prevotella* spp, *Bacteroides* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), anaeróbios facultativos (*Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus*), aeróbios Gram-positivos (*Streptococcus agalactiae*) e Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*). Evidências recentes sugerem que o *Mycobacterium genitalium* pode estar associado a alguns casos de DIP com sintomas mais suaves,<sup>1</sup> mas estudos adicionais são necessários para definir a real participação desses microrganismos na patogênese da DIP.

A vaginose bacteriana (VB), cujo principal agente etiológico é a *Gardnerella vaginalis*, é mais comum em mulheres com DIP. No entanto, não foi comprovado se a incidência de DIP pode ser reduzida pela identificação e tratamento de mulheres com VB.<sup>1</sup>

Toda mulher que recebe o diagnóstico de DIP deve se submeter à testagem para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). E os agentes etiológicos da DIP em mulheres HIV positivas são similares aos das soronegativas. Todavia, as pacientes soropositivas possuem mais infecções concomitantes por *M. hominis*, Cândida, estreptococos, papilomavírus humano (HPV) e anormalidades citológicas relacionadas ao HPV.

## **Fislopatogenia e manifestações clínicas**

### **Fisiopatologia**

A DIP começa com a ascensão de microrganismos pelo trato genital, mais precisamente pela passagem deles pelo OI do colo uterino. Esse processo é faci-

litado em dois períodos: período perimenstrual e pós-menstrual imediato. Ela ocorre mais frequentemente nesses dois períodos pela abertura do colo, pela fluidez do muco cervical imposta pela ação estrogênica e pela sucção do conteúdo vaginal promovida pela contratilidade uterina.

O principal sintoma da DIP é a presença de descarga vaginal purulenta, quase sempre acompanhada de dor abdominal infraumbilical, dor em topografia anexial, dor à mobilização do colo uterino e febre. Podem ocorrer também os chamados sintomas atípicos, como sangramento uterino anormal (hipermenorreia ou metrorragia), dispareunia e sintomas urinários. Vale lembrar que algumas mulheres desenvolvem DIP de forma totalmente assintomática.

Todo processo começa com uma endometrite, que se caracteriza pela presença de plasmócitos no estroma endometrial. Por causa dela, a paciente se queixa comumente de dor à mobilização do colo uterino e de dor abdominal infraumbilical.

A seguir, o processo infeccioso pode dirigir-se às trompas. Nelas, o gonococo e a clamídia causam lesão direta e indireta do epitélio ciliar, que induz à intensa reação inflamatória, caracterizada por edema e infiltrado leucocitário. Isso explica a dor à palpação do(s) anexo(s).

A inflamação da superfície tubária pode acarretar a formação de aderências, que justificam a queixa de dor pélvica crônica que algumas pacientes apresentam. As aderências podem levar à oclusão do lúmen tubário ou à formação de traves. A oclusão da trompa justifica a sequela de infertilidade por fator tubário que algumas pacientes desenvolvem. Provavelmente, as traves são as responsáveis pelo aumento da incidência de gestações ectópicas. A aglutinação das fímbrias pode produzir oclusão tubária total e formação de piossalpinge.

Em alguns casos, as fímbrias envolvem o ovário e formam o abscesso tubo-ovariano. O processo infeccioso pode, então, progredir em direção à

cavidade peritoneal. Eventualmente, o conteúdo dos abscessos pode cair na cavidade e constituir um abscesso em fundo de saco de Douglas, ou entre alças intestinais, ou no espaço subdiafragmático. Nesse estágio, as pacientes já apresentam sinais de irritação peritoneal.

Aqui, cabe lembrar que, nas infecções por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, podem incidir pequenos abscessos na superfície hepática, conhecidos como síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (SFHC). A fase aguda da SFHC caracteriza-se pela presença de exsudato purulento visível na cápsula de Glisson, na ausência de aderências ou acometimento do parênquima hepático. Na fase crônica, há as aderências do tipo “corda de violino” entre a parede abdominal anterior e a superfície hepática. As manifestações clínicas incluem dor pleurítica à direita e dor em hipocôndrio direito.

### Fatores de risco

A identificação dos fatores de risco para DIP pode ajudar na prevenção e no manejo terapêutico das pacientes. No entanto, é importante salientar que o seu diagnóstico não pode jamais se fundamentar no conhecimento dos fatores de risco, pois frequentemente essa associação não é fidedigna, já que as mulheres sem fatores de risco podem apresentar a DIP com todas as suas complicações.

- Idade < 25 anos: as adolescentes com vida sexual ativa apresentam 3 vezes mais chances de adquirir DIP. Essas pacientes possuem fatores biológicos e comportamentais próprios que favorecem o aparecimento desse processo infeccioso, como a baixa prevalência de anticorpos contra clamídia, o mucocervical mais permeável e a ectopia da junção escamo-colunar mais frequente. Ao mesmo tempo, as adolescentes protelam a procura por assistência médica, o que retarda o diagnóstico;
- início precoce da atividade sexual: pelos mesmos motivos descritos no item anterior;

- estado civil: é mais comum em mulheres solteiras, sem relacionamentos estáveis, que geralmente apresentam mais de um parceiro sexual;
- estado socioeconômico: as mulheres que pertencem a classes mais desfavorecidas são mais acometidas pela DIP. É exatamente neste segmento da população que a DIP é mais prevalente. Provavelmente, isso ocorre pela maior promiscuidade sexual. No entanto, é importante saber que atualmente a incidência da DIP aumentou nas classes mais favorecidas. Certamente, a maior liberdade sexual contribuiu com essa tendência;
- tabagismo/alcoolismo, e uso de drogas ilícitas: são cofatores imunossupressivos, que se associam positivamente ao desenvolvimento da DIP aguda;
- múltiplos parceiros sexuais: em mulheres com mais de um parceiro ou cujo parceiro possua mais de uma parceira, a probabilidade de ocorrência de salpingite aumenta de 4 a 6 vezes;
- parceiro sexual portador de uretrite;
- história prévia de DST ou DIP: mulheres portadoras de cervicite por clamídia, gonococo e/ou micoplasmas possuem um risco aumentado de DIP. Para elas, a ocorrência estimada de DIP é um caso para oito a dez casos de cervicite. Pacientes com história anterior de salpingite apresentam aumento de 23% de desenvolver novo episódio infeccioso. As alterações anatômicas resultantes de infecções anteriores, como fibrose, alterações circulatórias e perda da motilidade tubária, são fatores que predisponem à reinfecção;
- vaginose bacteriana (VB): apesar de uma relação direta não poder ser estabelecida, acredita-se que a VB facilite a ascendência da clamídia e do gonococo no trato genital;
- uso de métodos contraceptivos: a escolha do método influencia o risco de DIP aguda e de complicações.



### Métodos de barreira

São reconhecidamente protetores contra as DST e, conseqüentemente, contra a DIP.

### Uso de anticoncepcionais orais (ACO)

Os dados que correlacionam o emprego desse método à ocorrência de DIP são inconsistentes. Os ACO alteram o muco cervical, o que dificultaria a ascensão de microrganismos, fator primordial para a ocorrência de DIP, o que configuraria um relativo papel protetor à ocorrência da DIP.

Outras fontes revelaram que usuárias de ACO possuem maiores riscos de cervicite por clamídia, porém aparente proteção ao quadro clínico de DIP aguda.

Nem o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nem o Manual de Controle das DST do Ministério da Saúde fazem menção ao papel do ACO na DIP.

### DIU

Tradicionalmente, o uso de DIU é correlacionado à ocorrência de DIP, pela sua interferência mecânica nos mecanismos de defesa do endométrio. O Manual de Controle das DST<sup>2</sup> compartilha dessa opinião, informando um risco 3 a 5 vezes maior se a paciente for portadora de cervicite.

No entanto, estudos recentes<sup>1</sup> mostraram que não há evidência consistente entre a utilização de DIU e a ocorrência de DIP. O aumento do risco em usuárias só foi constatado nas primeiras 3 semanas após a inserção do dispositivo, o que poderia refletir a presença de infecção preexistente e/ou a falta de técnica e de precauções assépticas no momento da inserção.

## Considerações diagnósticas

### Diagnóstico clínico

O diagnóstico de DIP aguda é difícil em função da grande variação na intensidade de sinais e sintomas e em mulheres com essa condição. As pacientes podem apresentar desde infecções assintomáticas a quadros emergenciais. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer mulher em idade fértil, sexualmente ativa, que se apresente com sintomas geniturinários. Atrasos no diagnóstico e na instituição da conduta terapêutica contribuem para a ocorrência de sequelas no trato reprodutivo superior feminino.

Diante da possibilidade de DIP deve-se, durante a anamnese, pesquisar os fatores de risco e a história de manipulação genital. A seguir, deve-se proceder ao exame físico, com palpação cuidadosa do abdome e punho-percussão lombar, e ao exame especular. A inspeção do colo uterino pode revelar a endocérvice edemaciada, friável e com muco purulento. Nessa fase, deve ser coletado material para pesquisa de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, porém a ausência desses microrganismos na endocérvice não exclui a possibilidade de infecção no trato genital superior. O toque bimanual é o próximo passo, atentando-se para a sensibilidade à palpação do útero e dos anexos, à mobilização do colo e para a presença de tumorações anexiais ou em fundo de saco posterior.

O diagnóstico da DIP é usualmente baseado em achados clínicos, mas é impreciso. Quando se considera a população geral, nenhuma informação na anamnese ou achado no exame físico ou laboratorial apresenta alta sensibilidade e especificidade que permita escolher apenas um método e dispensar os outros.<sup>1</sup> O valor preditivo positivo (chance de ter a doença quando o resultado for positivo na testagem) depende das características da população. Altos valores são registrados entre as mulheres jovens sexualmente ativas (principalmente em adolescentes), nas pacientes atendidas em clínicas de

referência de DST ou em amostras nas quais as taxas de infecções por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* sejam altas.

A literatura revela que a combinação de achados diagnósticos permite aprimorar a sensibilidade e especificidade dos critérios diagnósticos na DIP. Por esse motivo, o diagnóstico clínico requer a presença de:

- três critérios maiores + um critério menor ou
- um critério elaborado.

Os critérios diagnósticos dividem-se em: maiores, menores e elaborados (Tabela 1). Em algumas referências, são empregados os termos critérios mínimos, critérios adicionais e definitivos em substituição aos critérios maiores, menores e elaborados, respectivamente.

TABELA 1 Critérios diagnósticos da DIP

Maiores ou mínimos	Menores ou adicionais	Elaborados ou definitivos
Dor abdominal infraumbilical ou dor pélvica	Temperatura axilar maior que 38,3°C	Evidência histopatológica de endometrite
Dor à palpação dos anexos	Conteúdo vaginal ou cervical mucopurulento	Presença de abscesso tubo-ovariano ou de fundo de saco de Douglas
Dor à mobilização do colo uterino	Presença de número abundante de leucócitos na microscopia a fresco do conteúdo vaginal	em estudo de imagem (ultrassonografia pélvica ou ressonância magnética)
	Leucocitose	Laparoscopia com evidências de DIP
	Proteína C reativa (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (VHS) elevadas	
	Mais de 5 leucócitos por campo de imersão em secreção de endocérvice	
	Comprovação laboratorial de infecção cervical pela <i>N. gonorrhoeae</i> ou <i>C. trachomatis</i>	

Fonte: modificada do CDC, 2015.<sup>1</sup>

### Exames complementares

Na maioria dos casos de DIP, o diagnóstico é realizado pela história clínica e por achados ao exame físico. No entanto, como muitos casos são subagudos ou silentes, em determinadas situações está justificado o emprego de métodos auxiliares para o diagnóstico. Os principais exames complementares e seus achados incluem:

- teste de gravidez: para exclusão da suspeita de gravidez ectópica ou abortamento séptico;
- hemograma completo: evidencia a presença de leucocitose superior a 10.000 a 12.000/mm<sup>3</sup>, com aumento da contagem de bastões;
- VHS e PCR: na quase totalidade dos casos, ambos os exames estarão elevados;
- elementos anormais do sedimento (EAS) e/ou urinocultura: para afastar infecção do trato urinário;
- cultura de materiais da cérvice uterina: a cultura só tem valor se for realizada em meio específico: para gonococo (Thayer-Martin), clamídia (McCoy), micoplasma e ureaplasma (meio A3 Shepard). Além disso, recomendam-se realização da pesquisa de Gram da secreção cervical, exame a fresco da secreção cervical e pesquisa de imunofluorescência direta para clamídia;
- exame bacterioscópico de outros sítios: com cultura e antibiograma de material obtido da uretra, por videolaparoscopia ou por punção do fundo de saco posterior (culdocentese, que é usada excepcionalmente);
- sorologia para sífilis (VDRL), hepatites B e C, HIV e imunofluorescência indireta para clamídia;
- ultrassonografia abdominal e pélvica: estes exames podem revelar a presença de líquido livre na pelve, abscessos tubo-ovarianos e pélvicos;
- biópsia de endométrio: pode confirmar a presença de endometrite;

- ressonância magnética: pode revelar a presença de líquido livre na pelve, abscessos tubo-ovarianos e pélvicos;
- videolaparoscopia: permite a obtenção de um diagnóstico acurado nos casos de salpingite e de um diagnóstico bacteriológico mais completo. Os critérios mínimos à videolaparoscopia para diagnóstico da DIP aguda são hiperemia da superfície tubária, edema da parede tubária, exsudato purulento cobrindo a superfície tubária ou extravasando pela extremidade fimbriada, quando esta se encontra pérvia.

**Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial deve considerar causas ginecológicas e não ginecológicas (Tabela 2) antes da instituição da terapêutica.

**TABELA 2** Diagnóstico diferencial da DIP

Causas ginecológicas	Causas obstétricas	Causas gastrointestinais	Causas renais	Causas musculoesqueléticas
Dismenorreia	Gravidez	Apendicite	Cistite	Psolte
Endometriose	ectópica	Colecistite	Pielonefrite	Discopatias
Cisto ovariano	Abortamento	Constipação	Nefrolitíase	
Torção ovariana	séptico	Intestinal	Uretrite	
Tumor ovariano		Diverticulite		
Tuberculose		Gastroenterite		
Degeneração de mólomas		Doença Inflamatória Intestinal		

**Estadiamento**

Em 1990, Monif propôs uma classificação (Tabela 3) para o estadiamento e o tratamento dos quadros de DIP, segundo a evolução dos processos infecciosos.

TABELA 3 Classificação de Monif

Estágio 1	Endometrite e salpingite aguda sem peritonite <b>CONDUTA:</b> o tratamento é ambulatorial
Estágio 2	Salpingite aguda com peritonite <b>CONDUTA:</b> o tratamento é hospitalar. Os sinais de peritonite justificam a internação
Estágio 3	Salpingite aguda com oclusão tubária ou comprometimento tubo-ovariano (abscesso tubo-ovariano) <b>CONDUTA:</b> o tratamento é hospitalar. Os sinais de peritonite e/ou a presença de abscesso tubo-ovariano justificam a internação
Estágio 4	Abscesso tubo-ovariano roto com secreção purulenta na cavidade <b>CONDUTA:</b> o tratamento é hospitalar e cirúrgico. O tratamento cirúrgico envolve a remoção cirúrgica do abscesso, preservando os ovários sempre que possível. A extensão da cirurgia é determinada pelos achados durante a laparotomia

OBS: mais detalhes sobre a conduta serão encontrados no tópico "Considerações terapêuticas".

Considerações terapêuticas

Princípios gerais

De acordo com o CDC,<sup>1</sup> em virtude da dificuldade de diagnóstico e do potencial dano à saúde reprodutiva da mulher, mesmo nas DIP leves ou subclínicas, o tratamento empírico deve ser iniciado em mulheres jovens sexualmente ativas e naquelas com risco de DST, que apresentem dor pélvica sem que nenhuma outra causa, além da DIP, possa ser identificada, e possuem pelo menos um critério mínimo no exame pélvico.

A indicação de um determinado tipo de tratamento deve considerar disponibilidade, custo, aceitação do paciente e suscetibilidade antimicrobiana. Com esse propósito, os esquemas terapêuticos devem visar aos germes mais comumente envolvidos. Logo, devem ser eficazes contra *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e os anaeróbios, em especial *Bacteroides*

*fragilis* (que podem causar lesão tubária), mesmo que eles não tenham sido confirmados nos exames laboratoriais. Os esquemas também devem contemplar a vaginose bacteriana, frequentemente associada à DIP; bactérias Gram-negativas, bactérias facultativas e estreptococos.

### Opções terapêuticas

Na prática, diante de uma paciente com DIP, a principal dúvida que se impõe é se o tratamento deve ser ambulatorial, hospitalar ou cirúrgico. O objetivo principal do tratamento é a prevenção de sequelas, em especial infertilidade, gravidez ectópica e infecção residual crônica. Em geral, é o estado clínico da paciente que rege a indicação do tratamento (Tabela 4). Vale salientar que a decisão de internar adolescentes deve obedecer aos mesmos critérios de hospitalização das pacientes adultas.

**TABELA 4** Indicações das modalidades terapêuticas na DIP

#### Ambulatorial

Aplica-se a mulheres que apresentam quadro clínico leve, exame abdominal e ginecológico sem sinais de pelviperitonite, que possam ingerir medicação por via oral (VO) e que não estejam incluídas nos critérios para tratamento hospitalar

#### Hospitalar

Geralmente, é indicado nas seguintes situações:

- emergências cirúrgicas não podem ser excluídas (p.ex.: apendicite, abscesso tubo-ovariano roto)
- presença de abscesso tubo-ovariano
- quadro grave com sinais de peritonite, náuseas, vômitos ou febre alta ( $> 39^{\circ}\text{C}$ )
- gestantes
- ausência de resposta adequada ao tratamento ambulatorial nas primeiras 72 horas
- intolerância ou baixa adesão ao tratamento ambulatorial

(continua)

TABELA 4 Indicações das modalidades terapêuticas na DIP (continuação)

Cirúrgico
Suas principais Indicações incluem:
· falha do tratamento clínico
· presença de massa pélvica que persiste ou aumenta, apesar do tratamento clínico
· suspeita de rotura de abscesso tubo-ovariano
· hemoperitônio
· abscesso de fundo de saco de Douglas

Fonte: modificada do CDC, 2015<sup>1</sup>.

As Tabelas 5 e 6 apresentam as recomendações terapêuticas do CDC para o tratamento ambulatorial e hospitalar da DIP.

TABELA 5 Tratamento ambulatorial segundo o CDC, 2015

Regimes recomendados	Ceftriaxone 250 mg, IM, dose única mais Doxiciclina 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias* com ou sem Metronidazol 500 mg, VO, a cada 12 horas ou
	Cefoxitina 2 g, IM, dose única mais Probenecide 1 g, VO, dose única mais Doxiciclina 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias* com ou sem Metronidazol 500 mg, IV, a cada 12 horas ou

(continua)



TABELA 5 Tratamento ambulatorial segundo o CDC, 2015 (continuação)

Regimes recomendados	Cefalosporina de 3ª geração (p.ex., cefotaxime, ceftazidime) mais Doxiciclina, 100 mg, VO, a cada 12 horas, por 14 dias* com ou sem Metronidazol 500 mg, VO, a cada 12 horas
-------------------------	--

OBS. 1: \* a terapia com doxiciclina (100 mg, VO, a cada 12 horas) deve ser mantida por um total de 14 dias.

OBS. 2: \* a doxiciclina venosa é extremamente dolorosa e traz alto índice de flebite. Como sua biodisponibilidade é equivalente entre VO e IV, a VO deve ser sempre preferida.

OBS. 3: as quinolonas não devem ser usadas em pessoas com história de viagens ou infecções adquiridas em regiões de alta prevalência para *Neisseria gonorrhoeae* resistente a quinolonas.

OBS. 4: a associação de metronidazol a esses esquemas se deve à cobertura limitada dos agentes aos anaeróbios, além de sua efetividade contra a vaginose bacteriana, que é frequentemente associada à DIP.

**ATENÇÃO:** de acordo com o *Updated recommended treatment regimens for gonococcal infections and associated conditions – United States*, anunciado em 13 de abril de 2007 na MMWR, as quinolonas não são mais recomendadas para tratamento do gonococo nos Estados Unidos.

**Regime alternativo:** caso o tratamento com cefalosporina parenteral (IM) não seja possível, o uso de fluoroquinolonas (levofloxacina 500 mg, 1 vez/dia ou ofloxacina 400 mg, 2 vezes/dia, por 14 dias) com ou sem metronidazol (500 mg, a cada 12 horas, por 14 dias) pode ser considerado se a prevalência na comunidade ou o risco individual de infecção pelo gonococo é baixa. Essa recomendação permanece na edição do CDC 2015.

IM: via intramuscular; VO: via oral; IV: via intravenosa; DIP: doença inflamatória pélvica; MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report.

TABELA 6 Tratamento hospitalar segundo o CDC, 2007 e 2010

Regime A	Cefotetan 2 g, IV, a cada 12 horas ou Cefoxitina 2 g, IV, a cada 6 horas mais Doxilicilina 100 mg, VO, a cada 12 horas *
Regime B	Clindamicina 900 mg, IV, a cada 8 horas mais Gentamicina IV ou IM (2 mg/kg de peso), seguido por uma dose de manutenção de 1,5 mg/kg, a cada 8 horas
Regimes alternativos	Ampicilina/sulbactam 3 g, IV, a cada 6 horas ou mais Doxilicilina 100 mg, IV ou VO, a cada 12 horas*

OBS. 1: \* a terapia com doxiciclina (100 mg, VO, a cada 12 horas) deve ser mantida por um total de 14 dias.

OBS. 2: \* a doxiciclina venosa é extremamente dolorosa e traz alto índice de flebite. Como sua biodisponibilidade é equivalente entre VO e IV, a VO deve ser sempre preferida.

OBS. 3: a terapia parenteral pode ser substituída 24 horas após a melhora clínica, sendo continuada por VO com doxiciclina, 100 mg, a cada 12 horas, até completar 14 dias de tratamento.

OBS. 4: na presença de abscesso tubo-ovariano, o uso de clindamicina ou metronidazol em adição à doxiciclina provê cobertura mais efetiva contra anaeróbios.

**ATENÇÃO:** de acordo com o *Updated recommended treatment regimens for gonococcal infections and associated conditions* – United States, anunciado em 13 de abril de 2007 na MMWR, as quinolonas não são mais recomendadas para tratamento do gonococo nos Estados Unidos. Essa recomendação é corroborada na edição do CDC 2015.

IM: via intramuscular; VO: via oral; IV: via intravenosa; DIP: doença inflamatória pélvica; MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report.

A Tabela 7 apresenta as modalidades de tratamento cirúrgico e suas indicações na DIP.

TABELA 7 Modalidades de tratamento e suas indicações na DIP

Videolaparoscopia	<p>Recomendada nos casos de dúvida diagnóstica (DIP, apendicite e gravidez ectópica) e na ausência de resposta à terapia parenteral após 72 horas</p> <p>Caso as condições clínicas da paciente permitam, a abordagem primária por videolaparoscopia favorecerá resultados imediatos</p> <p>Vantagens:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· permite o diagnóstico e o estadiamento da infecção, bem como a avaliação inicial do prognóstico reprodutivo com maior visualização da cavidade peritoneal e coleta direcionada de material para análise microbiológica</li><li>· possibilita a lavagem exaustiva da cavidade na vigência de processos inflamatórios, com a finalidade de diluir e retirar possíveis agentes contaminantes, debris teciduais e tecidos necróticos. Essa medida reduz o impacto na determinação de aderências e, possivelmente, determina menor comprometimento do futuro reprodutivo dessas pacientes. Logo, promove menor agressão tecidual na manipulação das estruturas envolvidas</li><li>· admite a aspiração de secreções purulentas peritoneais, liberação de aderências e o tratamento de coleções purulentas associadas</li></ul>
Laparotomia	<p>Fica reservada para casos de emergência que cursam com instabilidade hemodinâmica, como ruptura de abscesso tubo-ovariano</p>

OBS.: a cirurgia (videolaparoscópica ou laparotômica) deve ser a mais conservadora possível. É recomendável drenar abscessos, lavar exaustivamente a cavidade e coletar material para cultura.

Outras considerações terapêuticas

Visando a minimizar a transmissão, as mulheres devem ser orientadas a fazer abstinência sexual até o término da antibioticoterapia, a resolução dos sintomas e o tratamento adequado dos parceiros sexuais.

### Acompanhamento clínico

As pacientes tratadas em ambulatório devem ser reexaminadas em 72 horas, período no qual devem apresentar melhora substancial. Em caso de ausência de melhora, a internação é obrigatória, e a possibilidade de abordagem cirúrgica deve ser considerada.

De forma análoga, as pacientes com tratamento hospitalar devem ser reavaliadas em 24 a 48 horas. Em caso de ausência de melhora, a possibilidade de intervenção cirúrgica por videolaparoscopia deve ser cogitada e deve se aventar a possibilidade (rara) de tromboflebite pélvica associada.

Todas as pacientes devem ser reavaliadas a cada 3 meses no primeiro ano. O CDC defende um novo rastreamento para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* nas pacientes com documentação bacteriológica ou sorológica por esses microrganismos após 3 a 6 meses do tratamento, independentemente do tratamento dos parceiros sexuais, pela alta taxa de reinfecção. Além disso, deve ser coletada, sempre que possível e após orientação e aconselhamento, sorologia para sífilis, hepatite B, hepatite C e HIV.

### Manejo dos parceiros sexuais

Os parceiros devem ser examinados e tratados caso tenha ocorrido contato sexual com a paciente acometida pelo processo infeccioso nos últimos 60 dias que precederam o aparecimento dos sintomas. A instituição da terapêutica deve visar aos germes mais comumente envolvidos, incluindo tratamento com azitromicina 1 g, via oral (VO), dose única + ciprofloxacina 500 mg, VO, dose única (ou ofloxacina 400 mg, VO, dose única).

### Considerações especiais

#### Gravidez

Em virtude do alto risco de morbidade materna e parto pré-termo, as gestantes devem ser hospitalizadas e tratadas com antibióticos parenterais.

### **Infecção pelo HIV**

Em estudos observacionais prévios, as pacientes HIV positivas com DIP pareciam requerer mais intervenção cirúrgica no manejo terapêutico desse processo infeccioso. No entanto, estudos mais recentes demonstraram que as pacientes HIV positivas apresentam os mesmos sinais e sintomas das pacientes HIV negativas e que geralmente não exigem mais abordagem cirúrgica do que as soronegativas. As pacientes soropositivas tendem mais a evoluir com a formação de abscessos tubo-ovarianos. No entanto, apresentam resposta terapêutica similar à das pacientes soronegativas, tanto em relação aos antibióticos orais quanto parenterais.

### **Dispositivos intrauterinos (DIU)**

O *Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde* advoga a retirada do DIU da cavidade uterina nos casos de DIP aguda.

O CDC,<sup>1</sup> por sua vez, cita de forma mais elaborada que nenhuma evidência científica sugere que o DIU deva ser removido em pacientes com DIP aguda. Esse órgão recomenda apenas que mais precauções devem ser adotadas caso o dispositivo permaneça na cavidade, e um rigoroso acompanhamento clínico deve ser executado. Caso não haja melhora significativa nas primeiras 48 a 72 horas após o início da terapêutica, a remoção do DIU deve ser considerada.

### **Complicações**

As sequelas da DIP podem ser precoces e tardias.

#### **Sequelas precoces**

- Abscesso tubo-ovariano;

- fase aguda da síndrome de Fitz-Hugh-Curtis;
- morte.

### Sequelas tardias

- Infertilidade: é diretamente proporcional à intensidade das reações inflamatórias. O risco de infertilidade tubária é proporcional ao número de episódios de DIP: 10 a 12% após o primeiro; 23 a 35% após dois episódios e 54 a 75% após três episódios de DIP aguda;
  - gravidez ectópica: risco aumentado de 6 a 7 vezes após DIP, em virtude da lesão tubária desencadeada;
  - dor pélvica crônica: ocorre em razão das aderências determinadas pelo processo infeccioso e pela reação inflamatória. Incide em 17 a 20% dos casos;
- dispareunia: incide em 50% das pacientes com dor pélvica crônica;
- recorrência da DIP: presente em aproximadamente 15 a 25% das mulheres;
- fase crônica da síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.

### Considerações finais

A DIP produz sequelas que apresentam grande impacto na saúde global e reprodutiva da mulher, além de custos altos para o sistema de saúde.

Inicialmente, existem três medidas para o controle da doença:

- educação sexual;
- rastreamento de casos assintomáticos;
- diagnóstico e tratamento eficaz dos casos.

A prevenção primária, baseada em mudanças comportamentais, é indispensável para controle da doença. É importante salientar que, em âmbito nacional, existem muitos aspectos a serem investigados acerca dos fatores

clínicos que envolvem a DIP, como definição precisa dos casos e estimativa da verdadeira prevalência e incidência da moléstia.

### **Caso clínico**

Mulher de 24 anos, com vida sexual ativa, nuligesta, com história de infertilidade primária (está tentando engravidar há 1 ano sem sucesso), chega ao ambulatório de ginecologia com queixa de dor pélvica.

Ao exame clínico, constata-se temperatura axilar de 38,5 °C, abdome sem sinais de irritação peritoneal, exame especular com exteriorização de muco purulento pela cérvix uterina e toque vaginal com dor hipogástrica, dor à mobilização do colo uterino e à palpação de anexos.

A paciente foi prontamente submetida à ultrassonografia transvaginal, que não evidenciou alterações, além da queixa de dor à mobilização do transdutor.

Sobre o caso clínico responda:

1- Qual é sua principal hipótese diagnóstica para a queixa principal da paciente? Justifique:

Doença inflamatória pélvica.

A paciente da questão apresenta os 3 critérios maiores (dor pélvica/dor no abdome inferior, dor à mobilização do colo uterino, dor à palpação de anexos) e 1 critério menor (febre), fechando diagnóstico de doença inflamatória pélvica.

2- Quais são os agentes etiológicos primários envolvidos neste quadro?

*Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*.

3- Qual é a conduta terapêutica recomendada para a paciente?

Antibioticoterapia ambulatorial com cobertura para o principais agentes etiológicos envolvidos na DIP.

4- Cite três complicações tardias que a paciente em questão poderá apresentar:

Dor pélvica crônica, dispareunia, gravidez ectópica. Vale dizer que a paciente já apresenta dificuldade para engravidar (infertilidade).

### Referências bibliográficas

1. CDC – 2015. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report 2015;64(3):78-82.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde;2006.

### Leitura suplementar

1. CDC – 2010. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report 2010;59(RR12):63-67.
2. Berek JS. Berek & Novak's gynecology. 15.ed., Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins;2012.
3. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8.ed. Brasília: Ministério da Saúde;2010.
4. Bravo RS (org.). Ginecologia: Hospital Universitário Antonio Pedro. Niterói: Editora da UFF;2014.
5. Crispi CP, Oliveira FLM, Damian JR JC, Oliveira MAP, Ribeiro PAG. Tratado de endoscopia ginecológica: cirurgia minimamente invasiva. 3.ed. Rio de Janeiro: Revinter;2012.
6. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Ginecologia de Williams. 2.ed. Porto Alegre: Artmed;2014.



# 11 Lesões precursoras do câncer de endométrio

AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO

RÍVIA MARA LAMAITA

ANDREA GAZZINELLI CASTRO DANTES

## Introdução

O endométrio é um tecido dinâmico, em constante mudança na idade reprodutiva feminina, principalmente em resposta às influências hormonais. O estrogênio está relacionado ao crescimento e à proliferação tecidual, enquanto a progesterona inibe o crescimento e estimula secreção glandular e mudanças no estroma.

A hiperplasia endometrial é rara em mulheres abaixo de 30 anos de idade. Apresenta um pico de incidência entre 50 e 54 anos e menor ocorrência após essa faixa etária. Associa-se com o tempo após a menopausa, sendo mais prevalente nos 5 primeiros anos quando comparada à menopausa tardia. Já a hiperplasia atípica acomete uma faixa etária mais avançada, entre 60 e 64 anos, provavelmente correlacionando com a incidência de câncer de endométrio.<sup>1</sup>

Caracteriza-se por uma proliferação do endométrio não fisiológica e não invasora, resultando em um padrão morfológico de glândulas com formas ir-

regulares e tamanhos variáveis.<sup>2-4</sup> As lesões endometriais são representadas por variações glandulares e estromais em mudança contínua, o que explica a dificuldade em classificar as hiperplasias endometriais em categorias distintas e capazes de predizer risco de neoplasia maligna e resposta à progesterona.<sup>4,5</sup>

As hiperplasias endometriais são consideradas precursoras do subtipo histológico mais comum de câncer de endométrio, o câncer endometrial do tipo endometriode, que corresponde a 80 a 85% das lesões malignas do endométrio. Como ainda não há métodos seguros e eficazes de rastreamento do câncer de endométrio e as hiperplasias são, em sua maioria, silenciosas, a verdadeira prevalência dessas lesões precursoras é desconhecida.<sup>4,5</sup>

**Patogênese**

O endométrio apresenta um espectro histológico variado diretamente ligado ao estado hormonal. O estrogênio estimula a proliferação, enquanto a progesterona a inibe e impede a descamação. A concentração e a duração de cada hormônio determinam a histologia do endométrio, de proliferativo, secretor a descamativo. Qualquer variação desse equilíbrio hormonal resulta em alteração histológica. Assim, o excesso de estrogênio é considerado a principal causa das hiperplasias e do adenocarcinoma endometrial do tipo endometriode (Tabela 1).<sup>4,5</sup>

TABELA 1 Causas endógenas e exógenas de exposição estrogênica

Endógenas	Exógenas
Anovulação crônica	Terapia de reposição estrogênica
Obesidade	Uso do tamoxifeno
Diabete	
Síndrome dos ovários policísticos	
Tumores secretores de hormônios	

Fonte: adaptada de Moore e Shafi, 2013.<sup>1</sup>

Em mulheres na pós-menopausa, o excesso de estrogênio pode ser proveniente da terapia hormonal sem oposição progestínica. A obesidade, que aumenta a conversão periférica de androstenediona em estradiol, a nuliparidade, o diabetes e a hipertensão são os principais fatores de risco desse período. Menarca precoce e menopausa tardia também são fatores que levam à estimulação hormonal prolongada.

Durante a menacme, as hiperplasias são raras. Um importante fator de risco seria a anovulação crônica, pela não formação do corpo lúteo e ausência de produção de progesterona, o que resulta em um desequilíbrio hormonal com preponderância estrogênica. A síndrome de Lynch, também chamada de síndrome do câncer de cólon não poliposo hereditário (HNPCC), aumenta o risco de hiperplasia e de câncer de endométrio, inclusive em pacientes mais jovens.<sup>5</sup>

Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM), como o tamoxifeno, apesar de atuarem como antagonistas estrogênicos no tecido mamário, paradoxalmente são agonistas no endométrio, elevando o risco de hiperplasia endometrial. A presença de hiperplasia em usuárias de tamoxifeno chega a 30%, e, em pacientes com alterações endometriais prévias ao uso da medicação, a taxa de progressão para neoplasia maligna chega a 50%.<sup>5</sup>

O estímulo estrogênico resulta em proliferação endometrial desordenada, aumento e maior complexidade glandular. Histologicamente, corresponde a glândulas dilatadas em meio a microcistos endometriais, e em maior aumento é possível visualizar cariorrexe e metaplasia tubária. Ocorrem também proliferação estromal e alteração na relação glândula/estroma, alcançando taxas de 1:1. Caso o estímulo estrogênico persista, há o aparecimento da neoplasia endometrial benigna, que se caracteriza por espessamento glandular e volume estromal diminuído. Teoricamente, o espessamento endometrial benigno atinge toda a extensão endometrial, porém, microscopicamente, há

áreas mais densas de citologia normal e áreas de metaplasias tubárias espalhadas. Para o diagnóstico de neoplasia intraepitelial endometrial ou hiperplasia atípica, há conglomerado de células citologicamente alteradas com metaplasias tubárias agrupadas.<sup>6</sup>

É importante ressaltar que estudos recentes revelam que nem todo carcinoma endometrial se origina de uma hiperplasia ou é resultado de exposição estrogênica contínua. Há descrição na literatura de casos em que a progressão para adenocarcinoma ocorreu a partir de endométrio normal e já se sabe que algumas alterações genéticas, como mutação nos genes supressores de tumor PTEN e p53, estão presentes no desenvolvimento das hiperplasias. Esse caminho alternativo está relacionado a tumores mais agressivos em endométrios atróficos.<sup>7,8</sup>

### **Classificação**

Há duas classificações em uso atualmente: a da Organização Mundial da Saúde de 1994 (WHO94), mais usada, e a de neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) proposta em 2003.

A WHO94 classifica as hiperplasias histologicamente, de acordo com a complexidade glandular e a atipia nuclear, em quatro categorias:<sup>9</sup>

- hiperplasia simples sem atipia – número aumentado de glândulas, porém com arquitetura regular;
- hiperplasia simples com atipia – número aumentado de glândulas com arquitetura regular e atipia (núcleo proeminente e pleomorfismo nuclear);
- hiperplasia complexa sem atipia – numerosas glândulas irregulares;
- hiperplasia complexa com atipia – numerosas glândulas irregulares com atipia (núcleo proeminente e pleomorfismo nuclear).

A presença de atipia é o critério mais importante na progressão para adenocarcinoma e coexistência de adenocarcinoma.<sup>5</sup> Na classificação proposta em 2003, a hiperplasia endometrial pré-neoplásica é referida como neoplasia intraepitelial endometrial, nome que reflete sua origem clonal, o crescimento não invasivo e o risco de presença concomitante ou incipiente do adenocarcinoma endometrial. Essa classificação categoriza as lesões em benignas, pré-malignas e malignas. O diagnóstico de NIE é considerado se a lesão apresenta dimensão mínima de 1 mm, a área glandular excede a área do estroma, há presença de citologia alterada e exclusão de causas benignas, como pólipos e endométrio secretor.<sup>4,5</sup>

Não há concordância direta entre as duas classificações, já que se baseiam em critérios diagnósticos diferentes. Em um estudo realizado utilizando a classificação WHO94, 78% das hiperplasias atípicas, 44% das hiperplasias complexas e 4% das hiperplasias simples foram reclassificadas como neoplasias intraepiteliais endometriais.<sup>6,10</sup> Mesmo considerando apenas uma classificação, a reprodutibilidade do diagnóstico anatomopatológico de hiperplasia endometrial e adenocarcinoma é pobre. Em dados comparando o diagnóstico de três patologistas foi observada uma concordância entre eles de apenas 40%, com reprodutibilidade menor para hiperplasia atípica (kappa 0,28) e um pouco melhor para adenocarcinoma (kappa 0,51).<sup>5</sup>

De acordo com DiSaia e Creasman, a classificação NIE parece predizer melhor a progressão para o câncer, porém é pouco reprodutível e ainda clinicamente não usada. Em revisão publicada em 2012, o comitê da Sociedade de Ginecologia Oncológica (Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee) acredita que a classificação de 2003 apresenta maior reprodutibilidade, orienta melhor a conduta e prediz melhor o risco de evolução para adenocarcinoma.<sup>4,5</sup>

### Manifestações clínicas

A hiperplasia endometrial não é facilmente diagnosticada e é normalmente assintomática até o desenvolvimento do câncer endometrial. A principal manifestação clínica é o sangramento uterino anormal, seja por alteração do padrão menstrual ou por sangramento pós-menopausa. O risco de hiperplasia endometrial adenomatosa ou câncer de endométrio em mulheres com sangramento pós-menopáusico é de aproximadamente 18%. Apesar de a causa mais comum desse sangramento ser atrofia endometrial, diagnosticada em cerca de 50% dos casos, todas as pacientes que apresentam essa manifestação devem ser submetidas à avaliação.<sup>35,11</sup>

Nas pacientes que se encontram na pré-menopausa, pode ocorrer sangramento vaginal intenso ou irregular. Qualquer mulher a partir dos 35 anos de idade, com alteração significativa do padrão menstrual, também deve ser investigada. Nas mulheres jovens, que além do sangramento vaginal intenso ou irregular apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de câncer endometrial, como anovulação, exposição estrogênica sem oposição ou HNPCC, deve-se prosseguir investigação.<sup>11</sup>

Em mulheres assintomáticas na pós-menopausa e sem uso de terapia de reposição hormonal (TRH), que realizam ultrassonografia por outras causas, os achados de espessura endometrial maior que 4 mm estão relacionados com a presença de hiperplasia endometrial e carcinoma de endométrio. Em metanálise de 35 estudos de mulheres assintomáticas e sem uso de TRH, isto é, sem sangramento vaginal após a menopausa, espessura endometrial de 5 mm ou mais identificou 95% dos cânceres de endométrio.<sup>12</sup>

Em 2001, com a criação do sistema Bethesda de classificação da citologia cervical, recomendou-se descrever a presença de células endometriais em esfregaço cervical de mulheres de 40 anos ou mais. Alguns autores sugerem a investigação mesmo em pacientes assintomáticas, já que o achado

dessas células após os 40 anos não é comum apesar de a taxa de alteração endometrial nesses casos ser muito baixa.<sup>13</sup>

**História natural**

A história natural da hiperplasia simples sem atipia é benigna. A maioria das lesões, cerca de 60%, irá regredir espontaneamente. Considerando o uso de terapia com progestínicos, aproximadamente 84% apresentarão regressão. Apenas 3% apresentarão evolução maligna. A hiperplasia complexa, sem atipia, também apresenta altas taxas de regressão, 56%.<sup>5</sup>

As hiperplasias simples e complexas com atipia normalmente apresentam história natural semelhante, já que o principal fator de risco para a presença ou concomitância do câncer é a atipia, conforme já foi dito. De fato, até 43% das mulheres com diagnóstico de hiperplasia com atipias já apresentaram adenocarcinoma concomitante na época do diagnóstico. A taxa de progressão é de aproximadamente 36% se não houver tratamento (Tabela 2).<sup>4,5,14</sup>

**TABELA 2** História natural da hiperplasia endometrial sem e com atipia

Curso da doença	Hiperplasia sem atipia Benigno	Hiperplasia com atipia Depende do grau de atipia
Taxas de regressão sem tratamento	60%	36%
Taxas de regressão com tratamento progestínico	84%	70%
Progressão para câncer	3%	29%
Adenocarcinoma concomitante	Incerto	43%

Fonte: adaptada de DiSala e Creasman, 2012<sup>5</sup> e Rakh et al., 2012.<sup>14</sup>

## Diagnóstico

O pré-requisito para um bom método diagnóstico é apresentar alta especificidade e sensibilidade na detecção das lesões endometriais e na exclusão de adenocarcinoma coexistente. O método padrão-ouro capaz de avaliar todo o tecido endometrial é a histeroscopia com biópsia. Por meio de visualização direta do tecido, permite biópsia direcionada e exérese de lesões focais como os pólipos.<sup>5</sup>

Outros métodos também são usados, como dilatação e curetagem, biópsia com cânula de Pipelle, cureta de Novak, histerossonografia e ultrassonografia.<sup>8</sup> O método mais simples, que pode ser realizado em consultório, é a biópsia com cânula de Pipelle ou cureta de Novak, que apresenta sensibilidade de até 81% para detecção de hiperplasia endometrial atípica, porém apresenta papel limitado se a alteração é focal. Apresenta acurácia semelhante à dilatação e curetagem e mesma dificuldade em obtenção de amostras. Cerca de 60% das biópsias realizadas por esses métodos obtêm amostras de apenas metade da cavidade uterina.<sup>15</sup>

O Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras (ACOG) considera a ultrassonografia pélvica endovaginal um dos primeiros passos diagnósticos em pacientes pós-menopausa com sangramento endometrial.<sup>16</sup> Em metanálise realizada com 35 estudos, pacientes que apresentavam espessura endometrial de 4 mm ou menos à ultrassonografia tiveram probabilidade de apenas 1% de lesão maligna.<sup>4</sup> Aspecto heterogêneo do tecido e aumento da vascularização, além da espessura maior ou igual a 5 mm, também são fatores que sugerem alteração endometrial. A ultrassonografia também permite identificação de lesões estruturais, como os pólipos, diagnósticos diferenciais das hiperplasias. Seu papel parece ser limitado em pacientes na menacme, pois nesta fase o tecido endometrial é bastante variável, não havendo valores limites.<sup>16</sup>



Tratamento

Conforme ilustram as Figuras 1 e 2, o tratamento das hiperplasias deve considerar o tipo da lesão e as características da paciente, como idade, comorbidades e desejo de preservação da fertilidade.

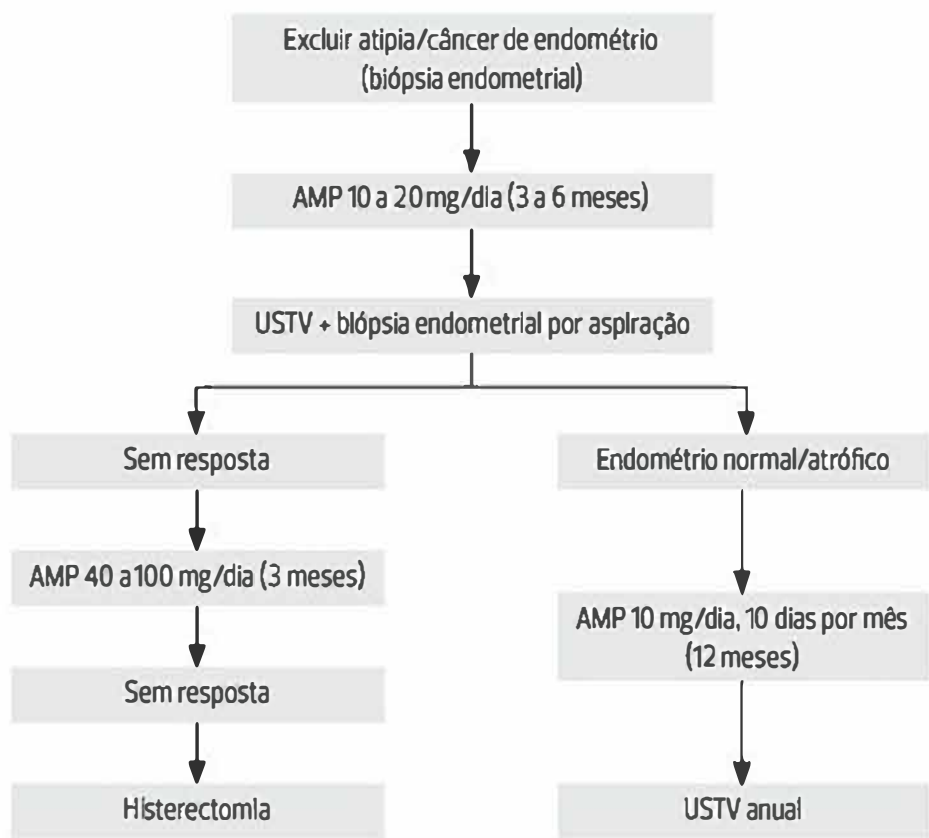
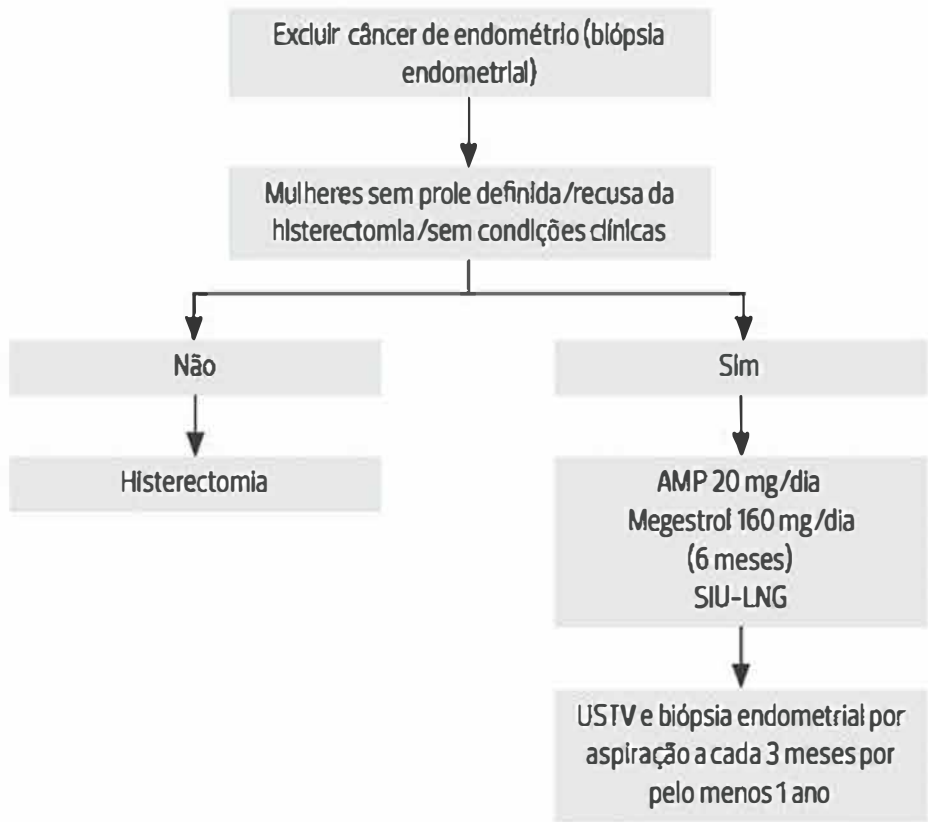


FIGURA 1 Proposta de abordagem terapêutica de mulheres com hiperplasia endometrial sem atiplas. AMP: acetato de medroxiprogesterona; USTV: ultrassonografia transvaginal.



**FIGURA 2** Proposta de abordagem terapêutica de mulheres com hiperplasia endometrial com atipias.  
AMP: acetato de medroxiprogesterona; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel;  
USTV: ultrassonografia transvaginal.

Se não há desejo de preservação da fertilidade e a paciente apresenta condições cirúrgicas, a histerectomia total é indicada nos casos de hiperplasia endometrial atípica ou neoplasia intraepitelial endometrial. A paciente deve ser informada de que 43% dos diagnósticos de hiperplasia atípica apresentam a coexistência de adenocarcinoma e apenas após a histerectomia o diagnóstico poderá ser definitivo. O valor da biópsia por congelação durante o ato operatório ainda é incerto. A realização de ooforectomia não é obrigatória,

mas pode ser considerada se houver desejo da paciente e análise de fatores como a fertilidade e história familiar.<sup>5</sup> A via de acesso deve ser de escolha do cirurgião, seja vaginal, histeroscópica ou abdominal, desde que seja total, evitando a histerectomia supracervical. A linfadenectomia não é recomendada nesses casos. Normalmente, os adenocarcinomas encontrados em concomitância com as hiperplasias são de baixo risco e em estágios iniciais, com poucas chances de disseminação linfática.<sup>4,5</sup>

Em pacientes com contraindicações à histerectomia pode ser indicada terapia hormonal progestínica (Tabela 3). As medicações orais mais usadas são acetato de megestrol ou acetato de medroxiprogesterona, com taxas de regressão não muito satisfatórias, em torno de 70%, sendo que a forma contínua parece ter melhor resposta. Estudos randomizados recentes sugerem superioridade do tratamento com o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), com efetividade de 90%.<sup>17</sup> Não há evidências de que a ablação endometrial possa ser usada como tratamento não hormonal nas hiperplasias atípicas ou nas neoplasias intraepiteliais do endométrio.<sup>4,5</sup>

TABELA 3 Opções de tratamento medicamentoso para hiperplasia endometrial

Progestagênios	Baixa dose (12 a 14 dias por mês)
	<ul style="list-style-type: none"><li>• acetato de medroxiprogesterona: 10 a 20 mg/dia</li><li>• acetato de noretindrona: 5 mg/dia</li><li>• progesterona micronizada: 200 mg/dia</li><li>• acetato de megestrol: 20 a 40 mg/dia</li></ul>
Contraceptivo hormonal oral	Alta dose (21 dias por mês)
	<ul style="list-style-type: none"><li>• acetato de medroxiprogesterona: 40 a 100 mg/dia</li><li>• progesterona micronizada: 300 a 400 mg/dia</li><li>• acetato de megestrol: 80 a 160 mg/dia</li></ul>

(continua)

<b>TABELA 3</b> <i>Opções de tratamento medicamentoso para hiperplasia endometrial (continuação)</i>
Dispositivo Intrauterino liberador de levonorgestrel
Danazol
Análogo do GnRH
Inibidor da aromatase
Mifepristone
Fonte: adaptada de Moore e Shafi, 2013. <sup>1</sup>

Em casos de hiperplasia simples ou complexa sem atipia, a primeira escolha de tratamento é o hormonal. Os progestínicos orais são usados no tratamento de hiperplasia desde 1959, com o regime contínuo com duração de 6 meses sendo o mais comum. Após a conclusão desse período, é realizada a reavaliação endometrial preferencialmente por biópsia. Se confirmada a regressão da hiperplasia, avalia-se a suspensão da terapia hormonal. O SIU-LNG também pode ser usado, com altas taxas de regressão.<sup>18</sup>

Não há consenso com relação à duração do tratamento hormonal e ao momento adequado de reavaliação da paciente, mas a maioria dos estudos sugeretratamentode 3 a 6 meses. Se o diagnóstico é persistente, há indicação de histerectomia. A suspensão do tratamento é realizada após biópsia negativa, sendo que não está claro se apenas uma biópsia já permite a interrupção.<sup>4,5</sup>

Outra abordagem possível das hiperplasias é a “curetagem hormonal”: realizar uso do progestínico, aguardar o sangramento de privação e reavaliar o endométrio após 3 meses. Não há evidência de que o atraso do diagnóstico de adenocarcinoma em 3 meses altere a morbidade e a mortalidade. Além disso, essa conduta evita procedimentos cirúrgicos desnecessários.<sup>5</sup>

### Considerações finais

A hiperplasia endometrial constitui uma condição ainda controversa. A patogênese vem sendo questionada, e a teoria do contínuo estímulo estrogênico não se aplica a todos os casos da doença. Além disso, apresenta incidência subestimada pela ausência de métodos de rastreamento, pelo caráter assintomático e pela necessidade de confirmação histopatológica para seu diagnóstico definitivo. O critério mais importante para progressão maligna e concomitância de adenocarcinoma é a presença de atipias. Pacientes com quadro de hiperplasia atípica podem apresentar, concomitantemente, um adenocarcinoma invasor em até 43% dos casos. O tratamento deve considerar o tipo de hiperplasia e principalmente a possibilidade de preservar o futuro reprodutivo da paciente.

### Referências bibliográficas

1. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2013;23(3):88-93.
2. Zheng W, Chambers SK. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. An update by Dr LC Horne et al in *Annals of Diagnostic Pathology* 2007;11:297-311. *Ann Diagn Pathol* 2008;12(3):231-2; author reply 2-3.
3. Hannemann MM AH, Cope NJ, Acheson N. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med* 2007;17:3.
4. Trimble CL, Method M, Leltao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1160-75.
5. Landrum LM, Zuna RE, Walker JL. Endometrial hyperplasia, estrogen therapy, and the prevention of endometrial cancer. In: DiSala PJ, Creasman WT (eds.). *Clinical Gynecologic Oncology*. 8.ed. Filadélfia: Elsevier, 2012. p.121-39.
6. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(4):484-91.
7. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000;13(3):295-308.

8. Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol* 2008;10:211-6.
9. Chiang WJ. Premalignant lesions of the endometrium. *Medscape Obstetrics and Gynecology* 2015;2015. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/269919-overview-aw2aab6b4>.
10. Hecht JJ, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005;18(3):324-30.
11. Rock JA. Câncer de endométrio. In: Linder T (ed.). *Ginecologia operatória*. 10.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2014.
12. Famuyide AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(5):782-6.
13. Izadi-Mood N, Sarnadi S, Sanil S, Sadidi H. Normal-appearing endometrial cells in pap tests of women aged forty years or older and cytohistological correlates. *Acta Cytol* 2015;59(2):175-9.
14. Rakha E, Wong SC, Soomro I, Chaudry Z, Sharma A, Deen S, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: Institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012;36(11):1683-90.
15. Kazandi M, Okmen F, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Zeybek B, Zekiloglu O, et al. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation-curettage and Pipelle endometrial sampling. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(8):790-4.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 426: the role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 1):462-4.
17. Kim MK, Seong SJ. Conservative treatment for atypical endometrial hyperplasia: what is the most effective therapeutic method? *J Gynecol Oncol* 2014;25(3):164-5.
18. Gallos ID, Sliehm M, Thangaratnam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):547.e1-10.

# 12 Lesões precursoras do câncer do colo de útero

RITA MAIRA ZANINE

## Introdução

O câncer de colo uterino é um problema de saúde pública: são estimados 15.590 novos casos dessa neoplasia para o ano de 2015 no Brasil, com um risco estimado de 15,33 casos a cada 100 mil mulheres.<sup>1</sup>

A incidência do carcinoma de colo uterino é maior nos países em desenvolvimento e corresponde a 75% dos casos registrados mundialmente, podendo essa neoplasia ser prevenida por meio de rastreamento e tratamento das lesões precursoras.<sup>2</sup>

As neoplasias intraepiteliais cervicais estão intimamente ligadas ao processo da carcinogênese do colo uterino. Elas correspondem a anormalidades do epitélio traduzidas por alterações na maturação e atipias celulares que podem estar presentes em um, dois ou na totalidade da espessura do epitélio escamoso que recobre o colo uterino.<sup>3</sup>

O conceito de lesões precursoras do carcinoma de colo uterino teve início no século XIX, quando algumas áreas de atipias foram reconhecidas ad-

acentes a lesões invasoras. Em 1932, Broders introduziu o termo carcinoma *in situ* (CIS) para definir a presença de células com vários graus de atipia que estavam confinadas à espessura do epitélio, não rompendo a membrana basal.<sup>4</sup> No final da década de 1950, Reagan descreveu o termo "displasia" para designar alterações intermediárias entre o epitélio normal e o CIS.<sup>5</sup> As alterações displásicas classificavam-se em leve, moderada e grave, de acordo com o grau de acometimento da espessura epitelial. Durante muitos anos, as lesões pré-neoplásicas cervicais foram descritas de acordo com as categorias de displasia e CIS.

Observou-se que alguns casos de displasia regrediam, outros persistiam e alguns progrediam para o CIS, o que levou à conclusão da existência de um único processo patológico contínuo por meio do qual o epitélio escamoso normal evolui para as lesões precursoras e, finalmente, para a neoplasia invasora. Na década de 1960, o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC) foi introduzido para designar uma grande variedade de alterações celulares que estavam confinadas ao limite do epitélio.<sup>6</sup> Esse achado era dividido em graus 1, 2 e 3, correspondendo a displasia leve (NIC 1), displasia moderada (NIC 2) e displasia grave (NIC 3 e CIS).

Na década de 1980, as alterações anatomopatológicas correspondentes à atipia coilocítica associada à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) foram descritas com frequência cada vez maior, o que levou ao desenvolvimento de um sistema binário, mais simplificado para a nomenclatura histológica. Dessa maneira, em 1990, foi proposta uma terminologia histopatológica baseada em dois graus de doença: NIC de baixo grau, que correspondia a anomalias compatíveis com NIC 1 e atipia coilocítica, e NIC de alto grau, que correspondia a NIC 2 e NIC 3, tendo sido as lesões de alto grau consideradas as verdadeiras precursoras do câncer de colo uterino.<sup>7</sup>



Em 1988, o National Cancer Institute, dos Estados Unidos, realizou um simpósio na cidade de Bethesda para propor uma nova nomenclatura para os achados citológicos. Houve uma segunda revisão de nomenclatura em 1991, e essa terminologia ficou conhecida como o Sistema Bethesda (TBS). O TBS criou o termo "lesão intraepitelial escamosa" (SIL) e um esquema binário que foi dividido em lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), correspondendo às alterações citológicas causadas pelo HPV e pelo NIC 1, e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), que engloba as categorias NIC 2 e NIC 3.<sup>8</sup> Em 2001, o TBS foi atualizado e, apesar de ter sido criado para a notificação citológica, ele também é utilizado para a histopatologia.

### **Etiopatogenia**

Existem vários fatores de risco implicados no desenvolvimento das lesões precursoras do carcinoma de colo uterino. O agente etiológico mais importante é o HPV: a associação entre a presença do vírus e a neoplasia cervical é tão forte que outras variáveis socioeconômicas, comportamentais e sexuais são consideradas dependentes.<sup>9</sup>

A infecção pelo HPV é necessária, porém não suficiente para o desenvolvimento da neoplasia de colo uterino, haja vista que a maioria das mulheres infectadas pelo vírus não terá lesão de alto grau ao longo dos anos.<sup>10</sup>

Os tipos de HPV mais associados com a NIC são: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68. A infecção é transmitida pelo contato sexual e tem caráter transitório na maioria das mulheres, sendo associada com a idade. A taxa de detecção do HPV por grupo etário é de 24,5% nas mulheres entre 14 e 19 anos, 33,8% entre 20 e 24 anos, 27,4% entre 25 e 29 anos, 27,5% no grupo entre 30 e 34 anos, 25,2% entre 40 e 49 anos e 19,6% nas mulheres da faixa etária de 50 e 59 anos. Quanto ao pico de prevalência do vírus, ele

apresenta-se como uma curva bimodal com uma elevação entre os 20 e 30 anos (30 a 50%) e após os 50 anos (30%).<sup>11</sup>

A persistência da infecção pelo HPV, principalmente pelos tipos 16 e 18, está fortemente ligada ao processo da carcinogênese cervical, sendo considerada o fator de risco mais importante para o surgimento das lesões precursoras do carcinoma de colo uterino.<sup>12</sup> O mecanismo pelo qual a infecção pelo HPV persiste em algumas mulheres ainda não foi bem estabelecido. Define-se como persistência a infecção que perdura por 12 meses ou mais. Vários fatores foram associados à infecção persistente, como idade e tipos de HPV oncogênicos.<sup>11</sup>

A infecção pelo HPV tem início nas células basais ou parabasais do epitélio metaplásico do colo uterino. Se ela persistir, pode ocorrer a integração do genoma viral ao da célula do hospedeiro. A diferenciação do epitélio escamoso metaplásico imaturo em maduro é interrompida como resultado da ação das oncoproteínas virais E6 e E7. Esse processo pode levar ao aparecimento de um epitélio atípico, que dá origem às lesões intraepiteliais cervicais. Se esse evento não for interrompido, a NIC rompe a camada basal, dando lugar à doença invasora.<sup>12</sup>

### **História natural**

Tendo como base a classificação histológica de Richart, pensava-se que as lesões intraepiteliais cervicais faziam parte de um processo contínuo e que uma NIC 1 se transformaria em NIC 2 e em NIC 3 até romper a membrana basal e dar origem à doença invasora. Estudos longitudinais apontam o surgimento de lesão de alto grau sem a detecção prévia da lesão de baixo grau e alguns trabalhos também mostram que o comportamento biológico da NIC 1 é diferente da NIC 2 e da NIC 3.<sup>13</sup>

Vários estudos focaram na história natural da NIC com ênfase em sua progressão, persistência e regressão<sup>14,15</sup> e mostraram que a maioria das le-

sões de baixo grau é de caráter transitório e regride à normalidade. Já as lesões de alto grau têm percentual baixo de regressão e maior probabilidade de progredir para o carcinoma invasor. O intervalo médio entre a neoplasia intraepitelial cervical e o surgimento da doença invasora é de 10 a 15 anos.<sup>16</sup>

Em uma análise de trabalhos realizada por Ostor em 1993,<sup>13</sup> cujo objetivo era avaliar as taxas de progressão, persistência e regressão da NIC, foram encontrados 57% de regressão para a NIC 1, 43% para a NIC 2 e 32% para a NIC 3. Quanto à persistência, o autor descreveu que 32% das NIC 1, 35% das NIC 2 e cerca de 56% das NIC 3 se mantiveram inalteradas. Na avaliação da progressão para doença de maior gravidade, 11% das NIC 1 progrediram, assim como 22% das NIC. Em relação à doença invasora, 1% das NIC 1, 1,5% das NIC 2 e 12% das NIC 3 evoluíram para a invasão.

Em estudo realizado em 1999, os autores calcularam o risco relativo de progressão e regressão das NIC 2 e 3 tendo como referência a NIC 1, em um período de 24 meses. O risco de CIS para a NIC 2 foi de 8,1, enquanto para a NIC 3 foi de 22,7 e, quando o desfecho foi a neoplasia invasora, o risco da NIC 2 correspondeu a 4,5 e a 20,7 para a NIC 3, sugerindo que a displasia moderada tem um comportamento biológico diverso da severa.<sup>15</sup>

O mecanismo pelo qual algumas lesões progridem enquanto outras apresentam regressão ainda não está bem esclarecido, mas estudos que utilizam marcadores tumorais poderão esclarecer quais os casos que evoluirão para formas mais graves da doença e quais as lesões que regredirão ao longo do tempo.<sup>17</sup>

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da NIC é feito por meio da citologia, que é o principal método de rastreio, e da colposcopia, que tem por objetivo mostrar a topografia da lesão, sendo importante para a orientação da biópsia e também contribuindo para a

definição de qual será a melhor abordagem terapêutica. A histologia é o ~~exa-~~me padrão-ouro para o diagnóstico das neoplasias intraepiteliais cervicais.

### Citologia

O exame citopatológico continua sendo a melhor estratégia para o diagnóstico das lesões precursoras e do carcinoma de colo uterino. A coleta deve ser realizada com a espátula de Ayre e da escova endocervical para que seja possível a obtenção de um esfregaço de boa qualidade com a presença de células escamosas, glandulares e metaplásicas. Deve-se ter o cuidado de fazer a transferência para a lâmina de maneira suave e em uma passada, para evitar a superposição de células. A lâmina deve ser imersa o mais brevemente possível no líquido fixador, para que não haja dessecação do material a ser analisado. Cuidados devem ser tomados para a correta identificação da paciente e o pedido de exame com os dados da mulher deve ser criteriosamente preenchido. O clínico deve esforçar-se para que as condições anteriormente citadas sejam realizadas, pois dados de literatura mostram que o exame citopatológico tem um percentual de resultados falso-negativos que variam entre 15 e 50%, sendo a coleta de má qualidade responsável por 90% dessas taxas.<sup>18</sup>

De acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, o exame citopatológico deve ser realizado trienalmente após dois resultados anuais negativos. A população-alvo compreende mulheres na faixa etária entre 25 anos, que já iniciaram sua atividade sexual, e 64 anos, e pode ser interrompido quando, após essa idade, a paciente apresentar pelo menos dois exames citopatológicos negativos consecutivos nos últimos 5 anos.<sup>19</sup>

A classificação citológica utilizada mundialmente é a TBS, a qual preconiza que a citologia deve ser considerada um teste de rastreio, que, em alguns

casos, podem servir como uma consulta médica, fornecendo uma interpretação capaz de levar a um diagnóstico.

#### Classificação de Bethesda – 2001

##### *Anormalidades de células epiteliais*

##### Células escamosas

- Células escamosas atípicas:
  - de significado indeterminado (ASCUS);
  - não é possível excluir lesão de alto grau (ASC-H);
- LSIL abrangendo HPV/ displasia leve/NIC 1;
- HSIL abrangendo displasia moderada e grave, CIS, NIC 2 e NIC 3;
- carcinoma de células escamosas.

##### Células glandulares

- Atípicas:
  - células endocervicais (sem outras especificações [SOE] ou especificar nos comentários);
  - células endometriais (SOE ou especificar nos comentários);
  - células glandulares (SOE ou especificar nos comentários).
- atípicas:
  - células endocervicais, possivelmente neoplásicas;
  - células glandulares, possivelmente neoplásicas;
- adenocarcinoma endocervical *in situ*;
- adenocarcinoma.

A variabilidade nas estimativas da sensibilidade do método, média de 58% (variação de 11 a 99%) e da especificidade, média de 65% (variação 14 a 97%),

reflete a técnica da coleta do esfregaço, bem como a preparação das lâminas, além da qualidade do profissional que fará a leitura dessas.<sup>3</sup>

A citologia em meio líquido traz a vantagem de ter a representatividade de todas as células coletadas, pois elas sofrem um processo de centrifugação, e de permitir também a realização de métodos de biologia molecular para a detecção do HPV, porém a sensibilidade/especificidade não tem significância estatística em relação à citologia convencional, além de ser mais cara.<sup>19</sup>

### Colposcopia

A colposcopia é um método que permite a visualização do colo uterino por meio de vários *zoom* (como 6×, 13×, 16×, 25×), tornando possível a visualização de lesões e a delimitação topográfica da maioria delas. Esse exame possibilita o direcionamento das biópsias para as áreas de maior atipia e também o planejamento do tratamento das NIC, além de demarcar a zona de transformação, local onde a maioria das neoplasias tem sua origem.<sup>20</sup>

Para a otimização de um exame colposcópico, é necessário o cumprimento de certos quesitos, como:

1. Total visualização do colo uterino.
2. Identificação da junção escamocolumnar (IEC) e da zona de transformação (ZT).
3. Identificação de tamanho, forma, contorno, relevo, localização e extensão da lesão.

A colposcopia tem uma sensibilidade de 94% e o valor da especificidade é de 51%, sendo uma das principais dificuldades a diferenciação entre os achados correspondentes à lesão de baixo grau e aos aspectos normais do colo de útero.<sup>21</sup>

A nova nomenclatura colposcópica foi apresentada no Rio de Janeiro em 2011.

### Terminologia colposcópica de colo uterino (IFCPC 2011)

#### *Avaliação geral*

- Colposcopia adequada ou inadequada;
- visibilidade da junção escamocolumnar: completamente visível, parcialmente visível e não visível;
- ZT: tipo 1, tipo 2 e tipo 3.

#### *Achados colposcópicos normais*

- Epitélio escamoso original:
  - maduro;
  - atrófico;
- epitélio colunar:
  - ectopia;
- epitélio escamoso metaplásico:
  - cistos de Naboth;
  - orifícios abertos;
- decíduose na gravidez.

#### *Achados colposcópicos anormais*

##### Princípios gerais

- Localização da lesão: dentro ou fora da ZT, conforme a posição do relógio;
- tamanho da lesão: número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino:
  - grau I (menor): epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica, mosaico fino e pontilhado fino;
  - grau II (maior): epitélio acetobranco denso, acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados, mosaico

grossoeiro, pontilhado grossoeiro, margem demarcada, sinal da margem interna, sinal da crista (sobrelevado);

- não específico: leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller positivo ou negativo).

### *Suspeita de invasão*

Vasos atípicos

Sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica) e neoplasia tumoral/grosseira.

### *Miscelânea*

ZT congênita, condiloma, pólipos (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, seqüela pós-tratamento e endometriose. Essa nomenclatura é a recomendada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia e deve ser empregada tanto para o diagnóstico como para orientar as decisões terapêuticas.

### **Histologia**

O diagnóstico final da NIC é estabelecido pelo exame histopatológico do tecido obtido através de biópsia ou das peças cirúrgicas. A histologia classifica a doença em NIC 1, quando as anormalidades nucleares estão confinadas ao terço inferior do epitélio; NIC 2, quando existe o comprometimento de dois terços epiteliais; e NIC 3, se as três camadas do epitélio mostrarem indiferenciação.

O estudo histopatológico também permite o diagnóstico da doença invasora.<sup>3</sup>



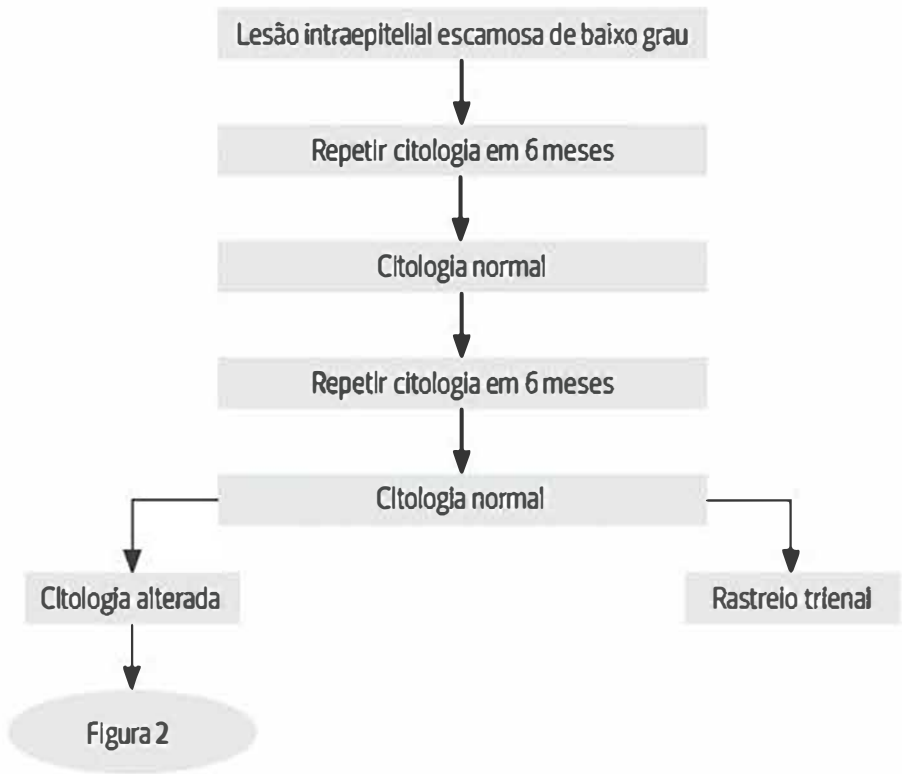
**Manejo**

O manejo da doença é feito segundo a sua classificação.

**Lesão intraepitelial de baixo grau**

A lesão intraepitelial de baixo grau corresponde a 0,8% dos exames feitos no Brasil.

Cerca de 80% delas regredem em até 3 anos, mesmo sem tratamento, porém 18% dessas lesões correspondem à lesão de alto grau.



**FIGURA 1** Recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citológico de LSIL.  
LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

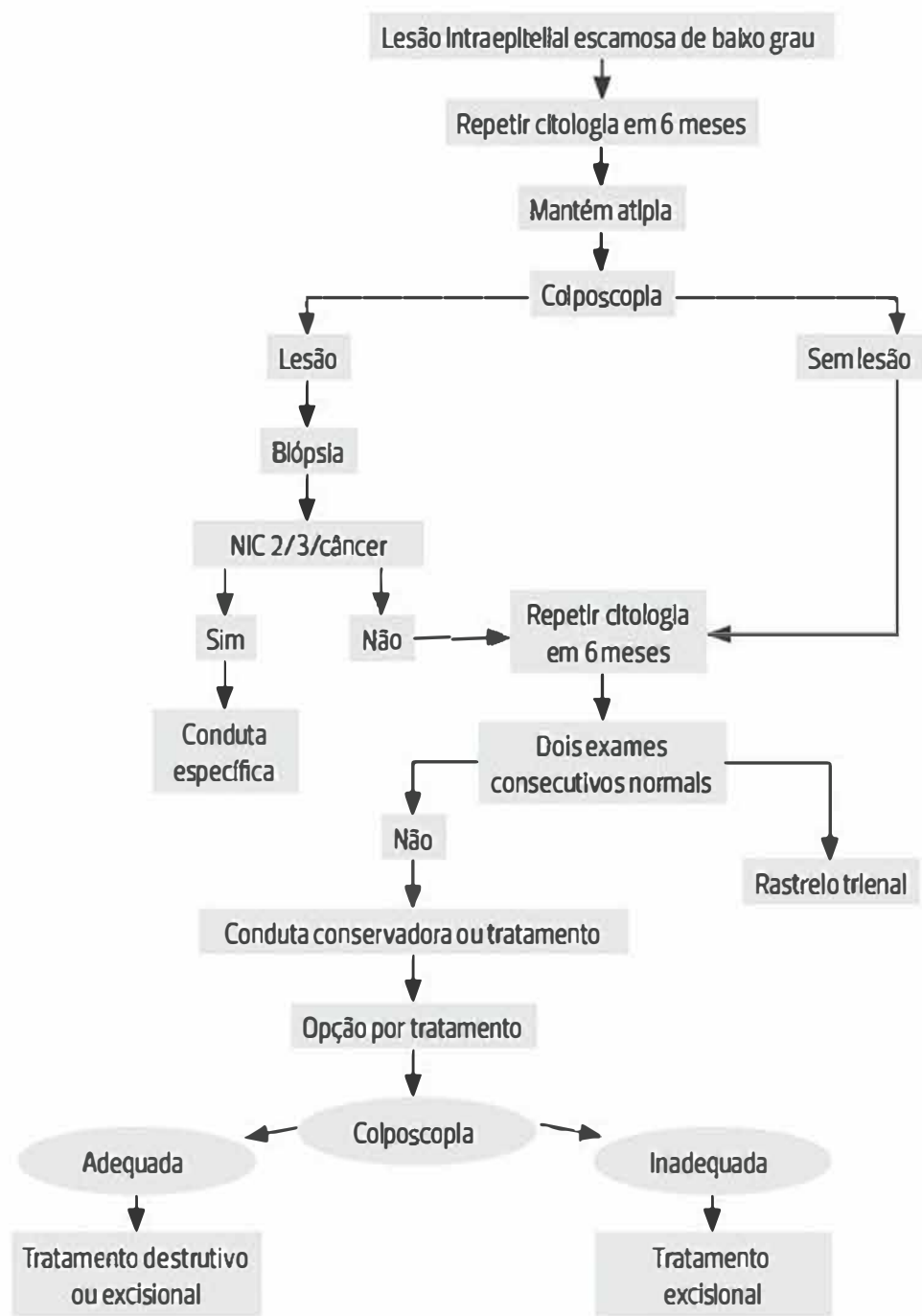


FIGURA 2 Recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citológico de LSIL.  
NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

#### Lesão Intraepitelial de baixo grau em mulheres de até 20 anos

A infecção pelo HPV é muito comum nas mulheres jovens, refletindo-se no achado citológico de lesão de baixo grau. A maioria delas é transitória, com remissão de 90% dos casos em até 3 anos.<sup>10</sup>

Mulheres de até 20 anos não fazem parte do grupo etário de rastreio, mas caso já estejam inseridas nele, devem ter conduta conservadora para evitar um sobretratamento que pode trazer consequências deletérias para o futuro reprodutivo. Desde que já estejam no rastreio e tenham um resultado citológico compatível com LSIL, devem fazer nova citologia anual durante um período de 24 meses. Se os exames forem negativos, essas mulheres devem ser encaminhadas para o rastreio trienal. No entanto, se em qualquer momento apresentarem citologia compatível com LSIL ou mais grave, devem ser submetidas ao exame colposcópico.

Caso a colposcopia mostre lesão, ela deve ser biopsiada e, se o resultado for compatível com NIC I, a paciente deve repetir a citologia em 1 ano. Se, após dois exames consecutivos anuais, não houver mais presença de doença, a paciente é encaminhada para o rastreio trienal.

Se, durante o seguimento citológico, houver persistência da LSIL por 24 meses ou a mulher completar 21 anos, o tratamento pode ser ofertado e realizado por meio de métodos destrutivos ou excisionais.

#### Lesão Intraepitelial de baixo grau na gestação

As gestantes devem ser abordadas como as demais mulheres. As pacientes com diagnóstico histopatológico de NIC I devem repetir a propedêutica 90 dias após o parto.<sup>19</sup>

#### Lesão intraepitelial de baixo grau em imunossuprimidas

As mulheres imunossuprimidas devem ser encaminhadas diretamente para a colposcopia diante de qualquer anormalidade citológica. As lesões persisten-

tes devem ser tratadas pelos métodos excisionais, isto é, quando a ZT estiver presente na ectocérvice ou adentrando até o primeiro centímetro do canal cervical, a exérese da zona de transformação (EZT) está indicada. No entanto, quando a ZT não for completamente visível, a conização deve ter preferência. O seguimento após o tratamento deve ser feito com citologia e colposcopia em 12 meses durante 2 anos; após esse período, deve ser feito anualmente.<sup>19</sup>

### **Lesão intraepitelial de alto grau**

A lesão de alto grau tem prevalência de 0,25% de todas as citologias realizadas no Brasil. Ela é considerada o verdadeiro precursor do carcinoma cervical invasor e cerca de 75% dos casos são confirmados pelo exame histológico. É de consenso que essas lesões devem ser tratadas e os métodos terapêuticos podem ser os ablativos (destroem a lesão) ou os excisionais, que têm a preferência porque fornecem peça para o estudo anatomopatológico, que exclui os casos de invasão. Também há a possibilidade da avaliação do estado das margens cirúrgicas.<sup>19</sup>

É importante lembrar que toda paciente portadora de citologia de alto grau deve ser encaminhada para a colposcopia e que a conduta é tomada a partir do resultado do exame anatomopatológico de uma biópsia colpo-dirigida.<sup>19</sup>

### **Lesão Intraepitelial de alto grau em mulheres de até 20 anos**

O carcinoma invasor é extremamente raro nesse grupo etário. Na vigência de resultado de citologia compatível com lesão de alto grau, deve-se encaminhar a mulher para a colposcopia.

Na ausência de alteração colposcópica ou na presença de achados colposcópicos menores, a paciente deve repetir outra citologia em 3 a 6 meses e a nova conduta é realizada de acordo com o novo resultado desse exame.

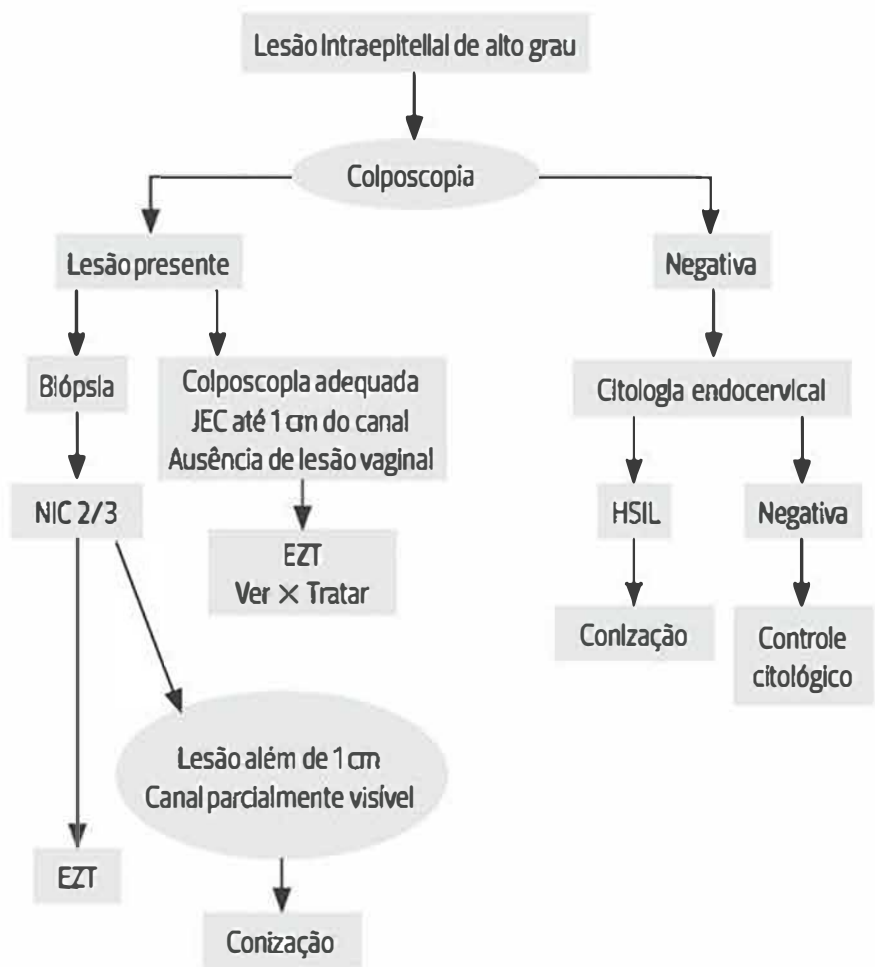


FIGURA 3 Recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citológico de HSIL.

HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; EZT: exérese da zona de transformação; JEC: identificação da função escamocolumnar.

Após dois resultados negativos consecutivos da citologia realizada semestralmente, a mulher pode ser liberada para rastreio trienal.<sup>19</sup>

Se o exame colposcópico evidenciar achado maior, a biópsia deve ser realizada. Se a biópsia for negativa ou apresentar resultado de menor gravidade, nova citologia deve ser coletada no intervalo de 3 a 6 meses a partir

da biópsia e conduta específica de acordo com o novo resultado citológico deve ser adotada.<sup>19</sup>

Se a biópsia mostrar NIC 2 ou NIC 3, a paciente deve ser seguida com citologia semestral por 2 anos.

Após esse período, se a lesão persistir, ela pode ser mantida em seguimento ou tratada de forma excisional ou destrutiva. Durante esse período, se não for mais observada presença de lesão, a mulher deve ser mantida em seguimento citológico até a obtenção de dois exames consecutivos negativos com intervalo de 6 meses, depois do qual deve fazer citologia trienal. Uma nova conduta deve ser tomada caso haja nova alteração no resultado do exame citológico.<sup>19</sup>

No caso de colposcopia insatisfatória com biópsia compatível com NIC 2/3, estará indicada a conização.

A paciente deve retornar ao rastreamento trienal após apresentar dois resultados normais de exames citológicos consecutivos.<sup>19</sup>

#### Lesão intraepitelial de alto grau na gestação

As lesões intraepiteliais de alto grau em gestantes possuem um risco muito pequeno de progredir para a doença invasora, ao mesmo tempo em que têm algum potencial para a regressão.<sup>22</sup>

O exame colposcópico pode ser realizado em qualquer período da gestação, lembrando que, a partir do segundo trimestre, esse procedimento se torna dificultoso em razão do edema gravídico que prejudica em muito a correta avaliação do colo uterino. A biópsia pode ser realizada com segurança, sendo indicada quando existe a possibilidade de invasão.

Os procedimentos excisionais aumentam o risco de abortamento, parto prematuro e sangramento excessivo. Dessa maneira, o tratamento das lesões de alto grau em gestantes deve ser postergado para 90 dias após o parto,

quando as condições retornam à normalidade. A presença da lesão de alto grau não muda a via de parto, sendo a indicação obstétrica a que prevalece.<sup>19</sup>

#### Lesão intraepitelial de alto grau em imunossuprimidas

As mulheres imunossuprimidas, principalmente as infectadas pelo vírus do HIV, têm maior chance de desenvolvimento da NIC e, além disso, apresentam mais frequentemente recidivas após o tratamento.

A conduta inicial para mulheres imunossuprimidas portadoras de citologia com lesão de alto grau é a mesma que para as demais mulheres; como essa população apresenta maior número de recidivas, o seguimento após o tratamento é que deve ser diferente, com exame citológico semestral durante 2 anos consecutivos e depois anual.<sup>19</sup>

#### Seguimento

A literatura demonstra evidências de um pequeno risco de recorrência para neoplasia intraepitelial cervical e carcinoma invasor após tratamento das lesões precursoras por eletrocirurgia ou conização, mostrando que mulheres que passam por eles devem ser seguidas de maneira diferente das demais.<sup>23</sup>

O principal fator de risco para a recidiva em pacientes submetidas a tratamento excisional são as margens comprometidas.<sup>24</sup> A escolha da técnica a ser utilizada no tratamento, bem como a experiência do colposcopista, reduz o percentual de comprometimento das margens.

Apesar de um resultado relatando margens comprometidas se traduzir em uma proporção maior de doença residual ou recorrente, a maioria não tem uma lesão residual, e, assim, não há justificativa para um novo tratamento imediato. O trauma gerado pela excisão e pela cauterização do coto cirúrgico contribui para a remissão da doença.<sup>24</sup>

Existem outros fatores que contribuem para a recorrência, como: idade acima de 50 anos, grau de severidade da doença, persistência do HPV onco-gênico, tabagismo, multiparidade, imunocomprometimento e lesões fora da zona de transformação.<sup>25</sup>

Na presença de laudo anatomopatológico de procedimento excisional, que descreve a presença de margens comprometidas por NIC 2/3 tanto ectocervical como endocervical, a paciente deve ser mantida em seguimento semestral com citologia e colposcopia durante 2 anos. Após esse período, assegurada a ausência de doença residual/recorrente, a mulher deve ser encaminhada para o rastreio trienal.<sup>19</sup>

Nos casos de mulheres com margens livres nos exames histopatológicos, elas devem fazer seguimento com citologia semestral durante 1 ano, ao fim do qual, na ausência de doença, podem ser encaminhadas para o rastreio trienal.<sup>19</sup>

### **Considerações finais**

As neoplasias intraepiteliais cervicais são lesões precursoras do carcinoma de colo uterino.

A infecção pelo HPV é necessária, porém não é suficiente para o desenvolvimento da neoplasia invasora de colo de útero.

A persistência da infecção principalmente pelo tipo de HPV 16 e 18 está fortemente ligada ao processo da carcinogênese cervical uterina.

As lesões intraepiteliais cervicais não são parte de um processo contínuo como NIC 1, NIC 2, NIC 3, sendo o comportamento biológico da NIC 1 diferente do da NIC 2, que é diverso do da NIC 3.

Existe potencial para a progressão e também para a regressão das NIC, dependendo de seu grau histológico.



A citologia é o principal método de rastreio, a colposcopia mostra a topografia da lesão possibilitando o direcionamento da biópsia para as áreas de maior atipia e a histopatologia é responsável pelo diagnóstico final.

Cerca de 80% das LSIL irão regredir sem tratamento, portanto, sua abordagem deve ser, em princípio, conservadora.

A lesão de alto grau citológica tem sua confirmação em 75% dos casos pela histopatologia, sendo seu tratamento um consenso. Entre eles, o excisional é o mais indicado por fornecer peça para o estudo anatomopatológico, excluindo, dessa maneira, a presença de doença invasora e possibilitando o estudo das margens cirúrgicas.

As mulheres de até 20 anos têm uma conduta particular tanto na vigência de LSIL quanto de HSIL.

As pacientes com NIC devem ter um seguimento rigoroso conforme o grau da lesão e a faixa etária.

## Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Incidência do câncer no Brasil – 2014. Disponível em: [www.inca.gov.br/estimativa/2014](http://www.inca.gov.br/estimativa/2014). Acessado em 15 de maio de 2015.
2. Derchain SFM, Longatto Filho A, Syrjanen KJ. Neoplasia intra-epiteliai cervical. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27(7): 425-33.
3. Aidé S, Almeida G, Do Val I, Vespa N, Campaner AB. Neoplasia Intraepiteliai cervical. J Bras Doenças Sex Transm 2009; 21(4): 166-70.
4. Broders AC. Carcinoma In situ contrasted with benign penetrating epithellum. Jama 1932; 99(20): 1670-4.
5. Reagan JW. A study of In situ and squamous-cell cancer of the uterine cervix. Cancer 1953; 6:1200-14.
6. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1990; 75(1):131-3.
7. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1968; 10:748-84.
8. Solomon D, Davey D, Kurnan R, Moriarty A, O, Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. Jama 2002; 287(16):2114-9.

9. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(12):958-64.
10. Mosdick AB, Cox JT. Practice Improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Gen Tract Dis* 2010; 14(1):73-80.
11. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world-wide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(11):796-802.
12. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337(1):76-84.
13. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2):186-92.
14. Meinkow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4):727-35.
15. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3):252-8.
16. McCredie M, Sharples K, Paul C, Brennan J, Medley G, Jones R et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9:425-34.
17. Lee S, Sabourin J, Gage J, Franko A, Natlon JG, Duggan M. Squamous intraepithelial lesions in cervical tissue samples of limited adequacy and insufficient for grading as low or high grade: outcome, clinicopathological correlates, and predictive role of p16ink4a and Ki67 biomarker staining. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19(1):35-45.
18. Brasil. Machado JP, Nascimento AJ, Leonart MSS. Citologia em meio líquido para exame de citologia cervico-vaginal. Estudo comparativo sobre atividade fixadora de etanol e de formaldeído. *Rev Int Adolfo Lutz* 2008; 67(2):148-55.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/Inca/Arquivos/Diretrizes\\_rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](http://www1.inca.gov.br/Inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf); acessado em 15 de maio de 2015.
20. Cartier R, Cartier I. Colposcopia prática. 3.ed. São Paulo: Roca, 1994.
21. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor S, Kortum RR. Colposcopy for the diagnosis of squamous Intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4):626-31.
22. Murta EF, de Souza FH, de Souza MA, Adad SJ. High-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy. *Tumori* 2002; 88(3):246-50.
23. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006; 118(8):2048-55.
24. Ghaem-Maghami S, Sagl S, Majeed G, Scutter W. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 8(11):985-93.
25. Russo E, Kupek E, Zanline RM. Vaginal delivery and low immunity are strongly associated with high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a high-risk population. *J Low Gen Tract Dis* 2011; 15(3):195-9.

# 13 Lesões precursoras do câncer de vulva e vagina

NEILA MARIA DE GÓIS SPECK

## Introdução e definições

Câncer de vulva é neoplasia pouco comum, representando 4 a 7% de todos os tumores malignos ginecológicos.<sup>1,2</sup> É doença que acomete as mulheres principalmente após a 5ª década de vida.<sup>3</sup>

Sua incidência mundial é de 2,5:100.000 mulheres, com aumento para até 25:100.000 após os 75 anos.<sup>4</sup> No Brasil, segundo registros realizados em Brasília, Cuiabá, Goiânia e São Paulo, em 2009, a incidência de câncer de vulva relacionado com o papilomavírus humano (HPV) foi de 0,5 a 1,7:100.000 mulheres por ano.<sup>5</sup>

Já o câncer primário de vagina é raro, com taxa de 0,6:100.000 mulheres. Sua lesão precursora, a neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA), é 100 vezes menos frequente que a neoplasia intraepitelial de colo (NIC), com taxa de incidência de 0,2:100.000 mulheres e representando 0,5 a 1% das neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior.<sup>5</sup>

A classificação leva em conta a semelhança das lesões do colo do útero na neoplasia intraepitelial da vulva (NIV) e na NIVA de graus I, II e III. Não há

evidências de que o processo seja evolutivo do grau I ao III e as lesões de grau I são a reação atípica da infecção transitória produzida pelo HPV.

**Neoplasia Intraepitelial da vulva**

A Sociedade Internacional para Estudos de Doenças Vulvovaginais (ISSVD) atualizou a terminologia em 2004, baseada no reconhecimento da NIV como neoplasia não progressiva, da não existência de zona de transformação na vulva e da raridade das NIV II, as quais compreendem 13 a 14% dos casos de todas as NIV. A NIV I passou a ser considerada condiloma plano, processo viral reativo ou efeito citopático do HPV. Já as NIV II e III foram agrupadas e denominadas NIV de tipo usual ou clássico, subdivididas morfológicamente em condilomatosa ou verrucosa, basaloide ou mista. A NIV de tipo diferenciado foi separada das anteriores.

Para casos não classificáveis nas categorias citadas, usa-se a denominação NIV de tipo não escamoso, como na doença de Paget e no melanoma *in situ* vulvar.<sup>6-9</sup> Já a Associação Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP) e o Colégio Americano de Patologistas (ACP) passaram, em 2012, a classificá-las de acordo com a terminologia LAST (*lower anogenital squamous terminology*), em baixo e alto graus, à semelhança da terminologia citológica de Bethesda (Tabela 1).<sup>9</sup>

TABELA 1 Terminologias das neoplasias intraepiteliais vulvares<sup>7,9</sup>

Nomenclatura ISSVD 1986	Nomenclatura ISSVD 2004	Terminologia LAST 2012
NIV I	Condiloma plano, processo viral	NIV de baixo grau
NIV II e III	NIV usual - verrucoso - basaloide - misto	NIV de alto grau
NIV III diferenciado ou simples	NIV diferenciado	NIV diferenciado

## Epidemiologia

A incidência da NIV usual vem aumentando, coincidindo com a alta incidência da infecção pelo HPV. Tem predileção por mulheres relativamente jovens, entre 30 e 40 anos, o tabagismo está associado em 60 a 80% dos casos e é frequente em portadoras de imunossupressão. Condiloma, história de herpes genital e HIV são achados comuns nas mulheres com NIV usual. Apesar do aumento da incidência de NIV, não se tem observado acréscimo dos casos de carcinoma espinocelular de vulva. O potencial de progressão dessas lesões é baixo, de menos de 10%.<sup>7,10</sup>

A NIV diferenciada representa pequena proporção quando comparada a NIV usual, com menos de 2 a 5% dos casos. Ocorre em mulheres na pós-menopausa, com média etária de 67 anos e é frequente o seu achado adjacente ao carcinoma de células escamosas da vulva. Tem associação com as dermatoses da vulva, principalmente com o líquen escleroso. É lesão com alto potencial de malignidade.<sup>10</sup>

## Diagnóstico

### Clínico

A queixa mais frequente é o prurido, presente em cerca de 60% dos casos, podendo ser intenso e durar anos. Ardência, desconforto ao coito, engrossamento da pele, edema local e mudanças da cor da pele da vulva também podem ser relatados. Aproximadamente 20% dos casos não apresentam sintomas.<sup>9,11</sup>

### Exame ginecológico e vulvoscópico

A NIV usual apresenta aspecto característico de infecção clínica provocada pelo HPV, com lesões verrucosas distribuídas principalmente em áreas sem pelos. Em geral, essas lesões são multifocais com associação à NIC, NIVA e neoplasia intraepitelial anal (NIA). Em geral, apresenta coloração branco-

-acinzentada ou amarronzada. Após a aplicação do ácido acético a 5% torna-se intensamente branca. O uso do colposcópio é importante para a definição da extensão das lesões.<sup>11</sup>

A NIV diferenciada apresenta-se como lesão branca, espessada e queratótica, em geral unifocal, acometendo áreas com pelos. Quando associada ao líquen, apresenta concomitantemente perda da pigmentação da pele, apagamento dos pequenos lábios, encapuzamento do clitóris, hipocromia e liquenificação, associada ou não a escoriações relativas ao prurido. O uso do colposcópio associado ao uso do ácido acético não se faz necessário, mas o exame clínico da vulva com boa iluminação é importante.

O padrão-ouro no diagnóstico final da NIV é a histologia, de modo que a biópsia nas áreas suspeitas é obrigatória.

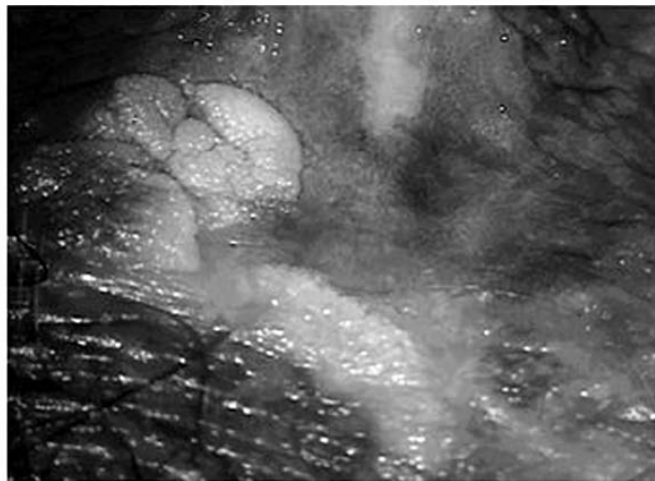


FIGURA 1 NIV do tipo usual com lesão em introito, com aspecto papilar e lesões pigmentadas.

### Histopatologia

Os achados histopatológicos das NIV são descritos pelos padrões morfológicos descritos pela ISSVD (2004).<sup>6,7</sup>

Na NIV usual de tipo condilomatoso (também chamado de verrucoso e bowenoide), observa-se padrão de crescimento condilomatoso com epitélio acantótico com papilomatose, paraqueratose, com figuras de mitose atípicas e células disqueratóticas isoladas de permeio.

A NIV usual de tipo basaloide caracteriza-se por lesão plana com pouca ou ausência de hiperqueratose e paraceratose, constituída de pequenos queratinócitos displásicos, lembrando células epidérmicas basais sem ou com esparsas manifestações de efeitos citopáticos do HPV nas camadas mais superficiais.

A NIV usual mista caracteriza-se por lesão verrucosa com sobreposição ou associação das características basaloides e bowenoides.

Na NIV diferenciada, verificam-se acantose com alongamento das cristas epiteliais e paraceratose, células atípicas e atividade mitótica confinadas à porção basal do epitélio. Em topografia parabasal, observam-se queratinócitos prematuramente diferenciados, com abundante citoplasma eosinofílico, nucléolo e pontes intercelulares proeminentes, sem sinais morfológicos de infecção por HPV.<sup>7</sup>

O uso da análise imuno-histoquímica pela p53 pode ter valor para diagnosticar a NIV diferenciada em casos de difícil conclusão. Há coloração da camada basal em mais de 90% dos pacientes, com extensão da coloração acima dessas células, em altas concentrações.<sup>10</sup>

### Tratamento

É importante caracterizar o tipo histológico da NIV, pois é por meio dele que se adota conduta mais ou menos radical. Também há diferença nas formas de tratamento quando a neoplasia atinge área pilificada.



Para NIV diferenciada, a melhor recomendação é a excisão com bisturi ou alça de alta frequência, com o objetivo de obter peça para estudo anatomicopatológico em razão do risco de achado de microinvasão em cerca de 10 a 20% dos casos. Na técnica cirúrgica, estabelecer margens de segurança em torno de 0,5 a 1 cm e profundidade de 1 mm quando a lesão for em mucosa e 3 mm, quando em pele.<sup>6</sup>

Para NIV usual, modalidades terapêuticas medicamentosas semelhantes às utilizadas para tratamento de condiloma estão sendo utilizadas com o intuito de preservação do órgão, principalmente por acometer mulheres jovens. Os medicamentos citados, a seguir, não têm aprovação da Anvisa para esse fim, porém várias publicações têm demonstrado algum benefício (uso *off-label*):

O 5-fluorouracil (5-FU) tópico pode ser aplicado sobre a lesão, 1 a 2 vezes por semana, no total de 6 a 10 semanas, tomando-se o cuidado de lavar após 2 horas. Só é utilizado em caso de lesão recidivante e em pacientes imunossuprimidas.<sup>12</sup>

O ácido tricloroacético a 70 a 80% é utilizado para lesão pequena e unifocal, com aplicação local semanal no total de até 4 semanas.

O cidofovir é droga com amplo espectro de atividade antiviral, induzindo à apoptose da célula infectada pelo HPV. Manipulado para uso local na forma de creme, tem mostrado, em alguns estudos, redução das lesões neoplásicas vulvares, porém seu alto custo inviabiliza seu uso no Brasil.<sup>6</sup>

Como tratamento imunomodulador, o imiquimode tem ganhado adeptos. O mecanismo de ação induz à imunidade inata e celular. A posologia de 1 sachê de 250 mg aplicado sobre a vulva três vezes por semana, no total de até 16 semanas, tem seu uso consagrado no tratamento de condilomas. Na NIV, tem sido relatada a preservação da anatomia da vulva, convertendo vulvectomias em simples excisões locais. Pode ser utilizado só ou em

combinação com outros tratamentos. Outros benefícios seriam a regressão a distância de outras lesões HPV-induzidas no trato genital inferior e menor taxa de recidiva. O imiquimode geralmente é bem tolerado, mas, nas áreas de aplicação, podem aparecer alguns efeitos colaterais, como eritema, edema, dor, prurido, descamação, vesículas, úlceras superficiais e formação de crostas. Eventualmente, podem ocorrer efeitos sistêmicos, como sintomas *flu-like*, que incluem: cefaleia, coriza e mialgia, em menos de 3% dos casos. Essas reações estão possivelmente ligadas à liberação das citocinas pró-inflamatórias induzidas pela droga, cuja associação com a eficácia do tratamento é positiva.<sup>6,13</sup>

Entre as várias modalidades cirúrgicas, a vaporização a *laser* é a mais conservadora. A destruição tecidual ocorre pelo aumento da temperatura da célula até que a água intracelular se transforme em vapor, evaporando a célula. O resultado estético e funcional é excelente. A excisão da lesão também pode ser realizada com o *laser* de CO<sub>2</sub>, com raio focalizado. A taxa de cura, conforme Penna et al.,<sup>14</sup> após uma sessão de vaporização é de 76,9%, de excisão é de 78,4% e, após 2 sessões, de 96,8%. As complicações são mínimas, só ocorrendo por uso inadequado do método.

A *skinning* vulvectomy é apropriada para a NIV multifocal da mulher jovem. O tecido celular subcutâneo é preservado, mantendo o contorno da vulva.

A vulvectomy simples é indicada para a mulher idosa, com envolvimento extenso pela neoplasia.

### Acompanhamento

As NIV têm altas taxas de recidivas, 15% para lesão unifocal e 25% para enfermidade multifocal. Fatores de risco para novas lesões ou progressão para invasão são: multifocalidade, comprometimento de margens e microinvasão.

Além disso, imunossupressão pelo HIV representa risco três vezes maior de recidiva.

O risco de progressão para carcinoma invasivo é incerto. A taxa de progressão de NIV usual para carcinoma epidermoide (CEC) é estimada em menos de 10% dos casos; para NIV do tipo diferenciada, é estimada em 30%.<sup>15</sup>

É recomendável maior vigilância em relação aos casos tratados nos primeiros 6 meses; a cada recidiva, as mesmas terapêuticas instituídas e descritas anteriormente podem ser utilizadas. O uso do imunomodulador imiquimodee do 5-FU é uma boa medida para casos recidivados e em pacientes imunossuprimidas na NIV do tipo usual. Após o controle da doença, é recomendável exame clínico a cada 6 meses nos primeiros 2 anos.<sup>15,16</sup>

### **Neoplasia Intraepitelial da vagina**

#### **Epidemiologia**

As NIVA são afecções provocadas pelo HPV, em geral sincrônicas a NIC e/ou a NIV. Pacientes que representam grupo de risco para o aparecimento dessas lesões são: as imunossuprimidas e as tratadas por neoplasia intraepitelial ou invasora do colo do útero e pós-radioterapia de câncer cervical uterino. Anteriormente, era característica da 6ª década de vida, mas sua faixa etária de acometimento tem diminuído em decorrência da infecção por HPV.

Os tipos de HPV prevalentes são os de alto risco, sendo que, nas neoplasias de alto grau, predominam os tipos 16 e 18.

O potencial maligno dessas lesões é provável, porém a história natural não é bem definida. Conforme Aho et al.,<sup>17</sup> se essas lesões não forem tratadas em 5 anos, 9% evoluem para carcinoma invasor, 13% persistem e 78% apresentam regressão espontânea. A lesão que tem risco progressivo é a NIVA III e, portanto, deve ser tratada; já a NIVA I representa manifestação da infecção pelo HPV e tem alta taxa de regressão espontânea.<sup>17</sup>

## Diagnóstico

### Clínico

Em geral, essas lesões são assintomáticas; o exame que alerta para a presença da NIVA é a citologia oncológica alterada frente a exame do colo normal.

### Colposcopia

O local de maior acometimento é o terço superior da cavidade vaginal. A avaliação colposcópica da vagina deve compreender a inspeção das paredes laterais, anterior e posterior, utilizando o ácido acético a 3% e a solução de Schiller, que é muito importante na identificação dessas lesões. As imagens mais frequentemente encontradas são as acetobranças micropapilares, de

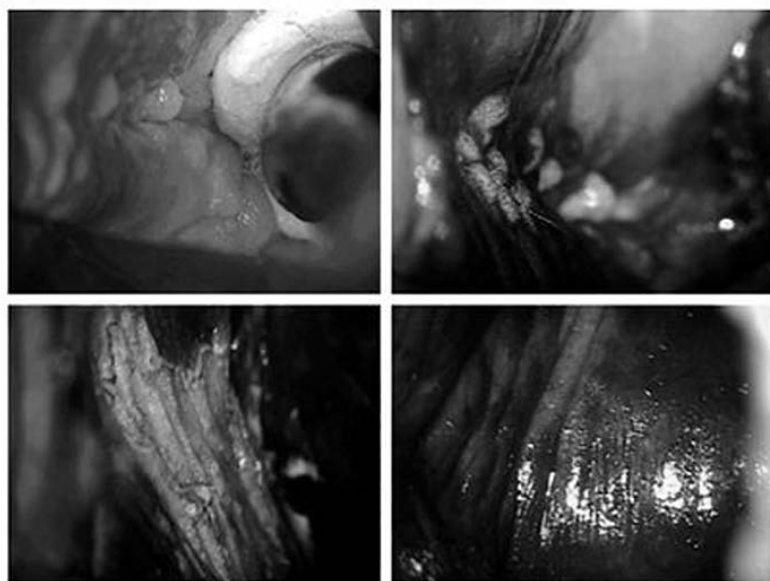


FIGURA 2 NIVA II, em parede lateral direita, com exame de colposcopia, o tratamento com vaporização a laser de  $\text{CO}_2$  e 4 semanas após o tratamento.

caráter isolado ou difuso e, em cerca de 75% das vezes, em concomitância com NIC. De acordo com o agravo histológico, a lesão apresenta maior densidade do branco, com menor captação do iodo no teste de Schiller. Nas lesões de vagina em paciente histerectomizada, na linha de sutura da cúpula e nos ângulos vaginais de 3 e 9 horas, costumam ocorrer as conhecidas "orelhas de cachorro" (*dog ears*). Identificada a lesão, é necessária a biópsia para confirmação histopatológica.<sup>18</sup>

#### Histopatologia

É graduada à semelhança das lesões de colo do útero, em graus I, II e III, ou de acordo com nova terminologia LAST (2012), NIVA de baixo e alto graus.<sup>9</sup>

#### Tratamento

Na condução terapêutica, é necessário preocupar-se com a preservação do órgão copulador. Assim, técnicas conservadoras devem ser utilizadas. Para as lesões grau I, que são consideradas manifestação da infecção pelo HPV, a conduta é expectante, com controle a cada 6 meses durante 2 anos. Caso a lesão persista após esse período, conduta ativa pode ser indicada.

O tratamento da NIVA de alto grau pode ser feito por meio de destruição ou excisão. É importante a demarcação da lesão com o teste de Schiller, facilitando a aplicação do tratamento.

As lesões únicas, bem delimitadas, podem ser tratadas com a utilização do ácido tricloroacético (ATA) a 70 ou 80%, com *swab* embebido, aplicado sobre a lesão, em sessões semanais, perfazendo total de até quatro aplicações.

A vaporização a *laser* de CO<sub>2</sub> é excelente opção terapêutica, visto que o método é de extrema precisão cirúrgica, com seletividade sobre a área em que é aplicado, sem condução térmica, fibrose ou cicatriz. A profundidade de ablação é em torno de 1 mm.<sup>19</sup>

As taxas de sucesso no tratamento da NIVA com *laser*, conforme diversos autores, variam de 68 a 87% com uma ou mais sessões, respectivamente. A recidiva ocorre, em geral, na doença multifocal.<sup>18,19</sup>

A colpectomia é indicada primariamente nas NIVA III de ápice vaginal pós-histerectomia. O tratamento com destruição para essas lesões apresenta o risco de deixar lesão residual na linha de sutura. A excisão cirúrgica também tem como vantagem, no caso, o estudo histopatológico, que exclui doença invasiva. Hoffman et al. relataram 28% de invasão em casos de pacientes consideradas NIVA III. Os trabalhos evidenciam baixa taxa de recidiva com essa modalidade de tratamento.<sup>20</sup> A técnica cirúrgica tem como inconvenientes perda sanguínea e hematomas, encurtamento vaginal e estenoses (dificultando a função coital), atonia vesical, incontinência e dificuldade de abordagem em pacientes irradiadas.<sup>21</sup>

A eletrocirurgia para lesão vaginal foi realizada por Fanning et al., que analisaram 15 casos de NIVA recidivante e obtiveram resposta completa em todos. Na técnica cirúrgica, recomenda-se injeção de anestésico local para promover o levantamento da mucosa epitelial, separando-a do tecido conjuntivo. A técnica não é indicada para NIVA de parede anterior e posterior pelo risco de lesão de bexiga e reto.<sup>22</sup>

A radioterapia, na forma de braquiterapia, é indicada apenas em NIVA III recidivante, do tipo multifocal e extensa e contraindicada para pacientes previamente irradiadas. Tem como consequência encurtamento e estenoses vaginais e possibilita aparecimento de nova neoplasia induzida pela radioterapia. Podem ocorrer em cerca de 14% dos casos.

A quimioterapia tópica com 5-FU tem como vantagem ser facilmente aplicada. É droga citotóxica com efeito antiproliferativo, o que inibe a síntese de DNA e RNA celular, promovendo necrose da lesão. Tem efeito imunoestimulador, pois estimula a liberação de interferon endógeno local, e tem ação

antiviral, pois impede a replicação do HPV. Desvantagens na sua utilização são: desconforto local, com inflamação e erosão do epitélio, formação de úlceras crônicas e adenose vaginal. É indicada em pacientes imunossuprimidas, com síndrome pré-neoplásica do trato genital inferior e com neoplasia persistente e/ou recidivante após tratamento convencional.<sup>12</sup>

Após a utilização do 5-FU, recomendam-se o uso de 2,5 g intravaginal com frequência quinzenal e a aplicação por 3 dias consecutivos de acetato de clostebol para minimizar os efeitos colaterais. Fazer o esquema até 6 meses e, no caso de pacientes imunossuprimidas, manter o uso indefinidamente. Caso a paciente apresente muitos efeitos colaterais, é possível a manipulação do fármaco na concentração a 1% em gel hidrofílico.<sup>23</sup> Speck et al.,<sup>12</sup> associando o 5-FU após o tratamento com *laser* em pacientes imunossuprimidas e casos recidivantes, obtiveram resposta completa em 66%. Na Escola Paulista de Medicina, o 5-FU faz parte de protocolo associado a laserterapia em pacientes imunossuprimidas.<sup>18</sup>

Outra modalidade terapêutica atual é o uso do imiquimode intravaginal. Não há aprovação do seu uso em vagina pela Anvisa, porém trabalhos mostram resultados satisfatórios, com melhora significativa das lesões multifocais, diminuição da gravidade histológica e resolução em lesões persistentes após laserterapia.<sup>13</sup>

### Considerações finais

Não há programas de rastreamento das neoplasias vulvares e vaginais estabelecidos. Estratégias baseadas em educação sexual, diminuição dos números de parceiros, uso de preservativo nas relações sexuais, diminuição do tabagismo e exames ginecológicos rotineiros são básicas na prevenção dessas afecções. As vacinas profiláticas contra os tipos de HPV 16 e 18, isolados ou em associação aos HPV 6 e 11, têm mostrado eficácia de 100% na prevenção da NIV e NIVA.<sup>8</sup>

Apesar do aumento da incidência dessas neoplasias em mulheres jovens, não se tem observado aumento dos casos de câncer.

## Referências bibliográficas

1. Whitcomb BP. Gynecologic malignancies. *Surg Clin N Am* 2008;88(2):301-17.
2. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):917-24.
3. Sarian LOZ, Marshall PS, Derchain SFM, Torres JCC, Santos ACP, Souza GA. Invasão linfática clinicamente não detectável do câncer vulvar. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51: 228-32.
4. Jones RW, Baranyal J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:448-52.
5. [http://www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/prod\\_consump/groups/cr\\_common/@nre/@sta/documents/generalcontent/cr\\_072108.pdf](http://www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@sta/documents/generalcontent/cr_072108.pdf). Acesso em março 2015.
6. Preti M, Scurry J, Marchetti C E, Micheletti L. Vulvar Intraepithelial neoplasia. *Best Practice & Research Clin Obstet and Gynaecol* 2014;28:1051-62.
7. ISSVD - International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. Disponível em: [www.issvd.org](http://www.issvd.org). Acessado em abril de 2015.
8. Cardial MFT, Speck NMG, Martins NV. Conduta terapêutica nas neoplasias intra-epiteliais escamosas. In: Martins NV. *Patologia do trato genital inferior*. São Paulo: Roca; 2005. p.714-9.
9. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al; Members of LAST Project. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(10):1266-97.
10. Van de Nieuwenhof HP, Van der Avoort IAM, Hullu JA. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2008;68:131-56.
11. Plantier F, Moyal-Barracco M. Comprendre les néoplasies intraépithéliales vulvaires. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2009;136:145-51.
12. Speck NM, Ribalta JC, Focchi J, Costa RR, Kesselring F, Fretas VG. Low-dose 5-fluorouracil adjuvant in laser therapy for HPV lesions in immunosuppressed patients and cases of difficult control. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(5):597-99.



13. Iavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas M E. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal Intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2008;101:3-10.
14. Penna C, Fallani MG, Fambrini M, Zipoli E, Marchionni M. CO<sub>2</sub> Laser surgery for vulvar Intraepithelial neoplasia – excisional, destructive and combined techniques. *J Reprod Med* 2002;47:913-8.
15. Iyengar S, Acheson N. Premalignant vulval conditions. *Obstet Gynaecol and Reprod Med* 2008; 18(3):60-3.
16. Speck NM, Costa RR, Kesselring F, Freitas VG, Ribalta JC, Kobata MP, et al. Grade 3 vulvar and anal intraepithelial neoplasia in a HIV seropositive child – therapeutic case report. *Clin Exp Obst & Gyn* 2005; 32:138-40.
17. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, et al. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991; 68:195-7.
18. Ribalta JC, Speck NM. Conduas em patologia do trato genital inferior. São Paulo: Atheneu;2013. p.129.
19. Yaldin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, et al. Vaginal Intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2003;106:64-8.
20. Hoffman JS, Kumar NB, Morley GW. Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: search for definition. *Obstet Gynecol* 1983;61:615-9.
21. Baquedano L, Lamarca M, José Y, Rubio P, Ruiz M A. Neoplasia vaginal Intraepithelial. *Rev Chil Obstet Gynecol* 2013;78:134-8.
22. Fanning J, Manahan KJ, McLean SA. Loopectrosurgical excision procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1382-5.
23. Syed TA, Qureshi ZA, Ahmad SA, Ali SM. Management of Intravaginal warts in women with 5-fluorouracil (1%) in vaginal hydrophilic gel: a placebo-controlled double-blind study. *Int J STD AIDS* 2000;11(6):371-4.

# 14

## Leiomioma uterino

RODOLFO STRUFALOI

MARCELO LUIS STEINER

LUCIANO DE MELO POMPEI

CÉSAR EDUARDO FERNANDES

### Introdução

Apesar de o leiomioma uterino ser uma das doenças ginecológicas mais prevalentes durante a vida das mulheres, não se conhecem ainda com precisão a origem e o mecanismo de desenvolvimento desses tumores.<sup>1</sup> As teorias a respeito do desenvolvimento e do crescimento dos leiomiomas envolvem múltiplos fatores, sendo que uma das mais aceitas sugere que as células miométriais sofrem mutações somáticas que promovem a perda da regulação do crescimento, originando um grupo de células monoclonais que irá fazer parte da composição do nódulo leiomiomatoso. Esse crescimento é resultado de uma complexa interação entre hormônios esteroidais e fatores de crescimento.<sup>2</sup>

Tanto o estrógeno como a progesterona são considerados fatores promotores do crescimento do leiomioma, tendo sido demonstradas maiores concentrações de estrógeno no tumor do que no miométrio imediatamente adjacente.<sup>3</sup> Os efeitos mitogênicos do estrógeno são mediados comumen-

te por outros fatores e seus receptores, com evidências de que o estrógeno estimula os receptores de progesterona, o fator epidermal de crescimento, bem como graus variados de anomalias citogenéticas.<sup>3</sup> Essa inter-relação hormonal torna-se ainda mais evidente quando o rápido crescimento dos leiomíomas ocorre durante a gestação, momento em que se observam altos níveis hormonais. O contrário ocorre com a sua regressão após a menopausa e nas terapêuticas com análogos GnRH e antiprogestagênicos, quando os níveis hormonais estão bem reduzidos.<sup>4</sup>

### **Definição**

A designação científica de leiomíoma uterino (leio = liso, mio = músculo, oma = tumor benigno) é de um tumor benigno composto basicamente de músculo uterino que cresce interna e externamente ao útero, podendo alterar seu formato à medida que cresce e se desenvolve. Os leiomíomas surgem no miométrio e contêm quantidade variável de tecido conjuntivo fibroso. São os tumores pélvicos sólidos mais frequentes nas mulheres em idade fértil, tornando-se sintomáticos em 20 a 50% dessas mulheres. Por serem frequentemente assintomáticos, estima-se que essa prevalência possa ser ainda maior.<sup>5</sup> São comumente detectados entre 30 e 40 anos de idade, sendo relativamente raros em mulheres jovens e na pós-menopausa avançada. Estudos demográficos demonstram que a etnia negra tem maior risco que as outras, com os leiomíomas surgindo mais precocemente, sendo normalmente mais numerosos, maiores e apresentando frequentemente sintomas mais intensos.<sup>6</sup> O sangramento uterino aumentado é a queixa mais comum, podendo levar a anemia ferropriva. Quando assintomáticos, são encontrados ocasionalmente durante exame abdominal, pélvico bimanual ou no exame ultrassonográfico.

## Causas

Embora a frequência dos leiomiomas em mulheres na faixa etária dos 50 anos apresente um impacto significativo na morbidade ginecológica dessas mulheres, sua etiologia permanece ainda pouco conhecida. Dados epidemiológicos sugerem que os riscos para o desenvolvimento de leiomiomas uterinos estão inversamente relacionados com a paridade, idade da menarca e da menopausa e diretamente associados à obesidade, idade reprodutiva tardia e multiparidade.<sup>7</sup> Quando se associam os dados epidemiológicos aos estudos genéticos, citogenéticos e moleculares, existem fortes evidências da existência de um componente genético na etiologia dos leiomiomas. Gêmeas homozigóticas têm incidência duas vezes maior da morbidade pelos fibromas uterinos quando comparada às dizigóticas.<sup>8</sup> Em famílias nas quais os leiomiomas são comuns entre as mulheres, o risco para as parentes de primeiro grau de uma mulher apresentar leiomioma é de 4 a 5 vezes maior, quando comparado à população geral.<sup>6</sup>

## Classificação

De acordo com sua localização em relação ao miométrio, os miomas podem ser classificados em: submucosos (subjacentes ao endométrio, podendo ser pediculados e exteriorizar-se pelo canal cervical – mioma parido); intramurais (na espessura do miométrio) e subserosos (na superfície externa do útero, recobertos pelo peritônio e podendo ou não ser pediculados). Os miomas também podem ser descritos em relação à porção do útero acometido: corporal, cervical ou intraligamentar, promovendo, em alguns casos, obstrução uretral ou hidronefrose.

## Quadro clínico

Os leiomiomas são tumores uterinos de evolução lenta, e os sintomas, na sua grande maioria, estão relacionados diretamente ao tamanho, ao número e à

localização dos miomas. Os subserosos, dependendo do tamanho, tendem a causar sintomas compressivos e distorção anatômica de órgãos adjacentes. Os intramurais causam sangramento e dismenorreia, enquanto os submucosos produzem sangramentos irregulares com maior frequência.<sup>9</sup> Os leiomíomas submucosos não raramente podem estar associados à disfunção reprodutiva.<sup>1</sup> O leiomiossarcoma é uma lesão isolada, e a transformação maligna dos miomas, quando ocorre, é um evento extremamente raro.<sup>10</sup>

Cerca de 30% dos casos de leiomíoma apresentam-se com irregularidade menstrual, sendo a menorragia mais frequente, podendo ao longo do tempo promover quadro de anemia e suas manifestações clínicas, como fadiga, astenia e dispneia.<sup>11</sup> O aumento do volume uterino frequentemente leva a aumento da pressão pélvica, relacionada a dor pélvica crônica, cólica e compressão de outras estruturas próximas, como reto e bexiga, causando obstipação, dispareunia e incontinência urinária. Estima-se que abortamentos ou complicações durante a gestação ocorram em 10% das mulheres com leiomíomas. No entanto, a grande maioria das pacientes tem gestações e partos sem intercorrências.<sup>12</sup>

A degeneração dos miomas submucosos cervicais promovendo secreção vaginal sanguinolenta, derrame pleural e ascite em leiomíomas muito volumosos, inversão uterina, estase de membros inferiores e tromboflebite secundária à compressão pélvica são outras manifestações citadas com menor frequência na literatura.<sup>13</sup>

### **Diagnóstico**

O diagnóstico do leiomíoma uterino é realizado pela associação de uma rigorosa anamnese, dados do exame ginecológico e achados de imagem. Não se deve desprezar a possibilidade de realizar um teste de gravidez quando mulheres em idade reprodutiva apresentarem quadros de metrorragia acom-

panhados de aumento do volume uterino. Como o grande percentual de mulheres portadoras de mioma uterino é assintomática, o diagnóstico não raramente é um achado casual de exame físico ou ultrassonográfico.<sup>14</sup>

### Exame físico

Os leiomiomas são frequentemente identificados no achado clínico de útero aumentado, com contornos irregulares ou bocelados. Em casos de pacientes magras, úteros volumosos são palpáveis apenas com o exame clínico abdominal. O toque vaginal bimanual, ou ainda associado ao toque retal, pode revelar essas alterações. Nos casos de leiomioma parido, o exame especular pode visualizar o colo uterino entreaberto, com exteriorização do nódulo tumoral.

### Propedêutica complementar

- Hemograma completo: importante na avaliação dos índices hematimétricos;
- ultrassonografia pélvica ou transvaginal: a ultrassonografia transvaginal tem sido empregada com mais frequência, em razão de sua acessibilidade e relativo baixo custo.<sup>15</sup> Realizada por profissionais experientes, é uma importante ferramenta na avaliação do tamanho e na localização dos miomas, além do diagnóstico diferencial de grandes tumores anexiais.<sup>16</sup> Em caso de volumes uterinos extremamente aumentados, torna-se necessária a realização da ultrassonografia das vias urinárias para pesquisa de hidronefrose;
- ressonância nuclear magnética (RNM): embora de custo mais elevado, a RNM tem sido apontada como a modalidade mais sensível para a detecção em especial dos pequenos tumores uterinos.<sup>17</sup> Esse método diagnóstico possui sensibilidade de 88 a 93% e especificidade de 66 a 91%, e pode

ser útil na diferenciação de leiomoma e da adenomiose focal. Esse exame possibilita diagnosticar nódulos de tamanho inferior a 5 mm e pode demonstrar adequadamente a zona anatômica da submucosa, permitindo melhor planejamento cirúrgico. É um método também reservado para avaliação de miomas múltiplos em que se deseja preservar a fertilidade por meio de miomectomia;<sup>14</sup>

- histerossonografia: exame ultrassonográfico realizado sob infusão de soro fisiológico na cavidade uterina. É uma modalidade complementar de imagem para a caracterização de massas uterinas focais, sendo a técnica mais sensível para avaliar e orientar as cirurgias endoscópicas nos casos de miomas submucosos.<sup>18</sup> No entanto, é um exame com limitações na capacidade de diferenciação entre hiperplasia endometrial (pólipos pré-malignos) e carcinoma endometrial;<sup>19</sup>
- histeroscopia diagnóstica: utilizada para avaliação, identificação precisa e planejamento cirúrgico de exérese de leiomiomas submucosos, pólipos endometriais e espessamento endometrial.

### **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial dos miomas é feito habitualmente com adenomiose, gestação, tumores anexiais, endometriose, hiperplasia endometrial e sangramento uterino anormal (SUA). Com exceção do SUA, que é diagnóstico de exclusão, as outras doenças podem coexistir com o leiomoma uterino, dificultando seu diagnóstico e tratamento.<sup>14</sup>

Tumores de rápido crescimento após a menopausa e resistentes ao tratamento com análogos de GnRH podem representar neoplasias malignas, como o sarcoma uterino.

## Tratamento

Mulheres assintomáticas não necessitam de tratamento, apenas de acompanhamento e exame ginecológico de rotina, exceto aquelas com miomas muito volumosos ou que promovam compressão ureteral.<sup>20</sup> O tratamento das pacientes com leiomiomas sintomáticos deve ser individualizado, levando-se em consideração as manifestações clínicas, a idade, a paridade e o desejo de gestação, independentemente do achado diagnóstico de um mioma por meio de um exame de imagem, histeroscopia ou laparoscopia.<sup>21</sup> Como a imensa maioria das pacientes com leiomiomatose uterina torna-se assintomática após a menopausa, o tratamento medicamentoso pode tornar os sintomas aceitáveis até a parada completa do sangramento vaginal, evitando-se, assim, os riscos associados aos tratamentos cirúrgicos.

### Tratamento clínico

- Anticoncepcionais orais: não existem evidências de que o uso dos contraceptivos hormonais orais sejam efetivo no tratamento de miomas. Entretanto, eles mostram-se eficazes para correção do SUA;<sup>20</sup>
- progestagênios: em função do baixo custo e da facilidade de administração, são utilizados no tratamento do SUA, muitas vezes concomitantes à miomatose. Os derivados da 19-norprogesterona apresentam maior efeito antiestrogênico, promovendo melhora nos casos de menorragia, usados tanto ciclicamente na segunda fase do ciclo quanto de forma contínua. O acetato de medroxiprogesterona 150 mg, intramuscular, a cada 3 meses, também pode ser utilizado por promover amenorreia e controlar a anemia.<sup>22</sup> Os progestagênios habitualmente não são utilizados para diminuir o volume dos miomas, havendo evidências, inclusive, de que esse esteroide pode levar ao aumento no número e tamanho dos miomas;<sup>9</sup>



- análogos do hormônio liberador das gonadotrofinas: são medicações efetivas no tratamento clínico com sucesso no alcance de níveis de hipoestrogenismo, sendo o principal meio de tratamento conservador dos leiomiomas, como adjuvante das miomectomias, levando à redução de 35 a 60% do volume dos miomas no período de até 3 meses.<sup>20</sup> Normalmente, sua utilização se faz com o objetivo de redução do volume pré-operatório dos miomas. Em função dos efeitos colaterais, como perda de massa óssea, distúrbio do perfil lipídico e sintomas climatéricos, comumente não são utilizados por período superior a 6 meses. A redução do volume do leiomioma pelo emprego do GnRH pré-operatório pode facilitar a ressecção histeroscópica de miomas submucosos com menor perda sanguínea. Seus efeitos são transitórios, e os miomas geralmente retornam ao tamanho pré-terapia após alguns meses da descontinuação da droga;<sup>23</sup>
- anti-inflamatórios não esteroidais: são fármacos utilizados no tratamento e na redução do sangramento vaginal excessivo e na dismenorreia. Os mais utilizados são diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenâmico e piroxicam. Não demonstram, no entanto, eficácia adequada na redução das perdas sanguíneas em mulheres com miomatose ao se comparar com os sangramentos uterinos em mulheres não portadoras da doença.<sup>22,24</sup> No longo prazo, esses agentes podem produzir úlceras gástricas e hemorragias gastrointestinais;<sup>25</sup>
- antifibrinolíticos: o ácido tranexâmico, derivado sintético da lisina, exerce o seu efeito por meio do bloqueio antifibrinolítico reversível dos locais de ligação da lisina sobre moléculas de plasminogênio, inibindo assim a ativação do plasminogênio em plasmina, que por sua vez é responsável pela degradação de fibrina. Tem sido usado como uma terapia não hormonal de primeira linha para o sangramento intenso associado com

leiomiomas uterinos e sangramento. No entanto, o tratamento prolongado pode aumentar o risco de trombose de veias profundas;<sup>26</sup>

- dispositivo intrauterino de levonorgestrel: a utilização do dispositivo intrauterino de levonorgestrel (LNG-DIU) demonstra estar associada com a redução na perda de sangue menstrual em mulheres com miomas uterinos.<sup>27</sup> Entretanto, estudos têm demonstrado não haver nenhum efeito sobre o tamanho do leiomioma e do útero. Pacientes com grandes miomas também podem ter expulsão espontânea mais frequente do dispositivo medicado com progestagênio;<sup>28</sup>
- mifepristone (RU 486): droga atualmente disponível e utilizada para tratamento de abortamento, quando administrada em baixas doses (2 a 5 mg/dia) em curto prazo, resulta em anovulação e inibição da menstruação em mais de 90% casos.<sup>29</sup> Agentes como mifepristone, que antagonizam o efeito dos progestágenos nos seus receptores, diminuem o volume dos leiomiomas de forma similar à dos agonistas do GnRH. Eisinger et al. estudaram o mifepristone, em doses de 5 a 10 mg/dia durante 1 ano, mostrando a redução de 50% no volume uterino, diferentemente de outros fármacos. Essa redução manteve-se em 42% das pacientes após 5 meses da suspensão do tratamento.<sup>30</sup>

### Tratamento cirúrgico

- Histerectomia: representa o tratamento definitivo da miomatose sintomática. A manutenção dos sintomas, a falha no tratamento clínico associado a sangramento uterino anormal, em mulheres com prole constituída ou sem desejo de gestação, são as principais indicações da cirurgia. Pacientes que optaram pela histerectomia relatam melhora na qualidade de vida e têm índices de satisfação melhores do que em outros tratamentos.<sup>31</sup> Estudo de revisão da Cochrane avaliou as diferentes formas de his-

terectomia realizadas para tratamento de doença benigna do útero: histerectomia abdominal (HA), histerectomia vaginal (HV) e histerectomia videolaparoscópica (VLPC). Como resultado, a HV, em comparação à HA, demonstrou ter menor tempo de internação hospitalar, menor tempo para retorno às atividades laborais e menor incidência de infecções. A comparação da abordagem VLPC à HA favoreceu a primeira em tempo de internação hospitalar, retorno ao trabalho e menos episódios febris; no entanto, na VLPC houve significativamente mais lesão do trato urinário. Por fim, a VLPC não se mostrou superior à HV.<sup>32</sup>

A mortalidade total por histerectomia é de 0,5 a 2 por 1.000, e em 1,5 a 2% dos casos podem ocorrer lesões viscerais. Outra discussão ainda remanescente é sobre a realização de histerectomia total *versus* a subtotal. Esta última, por deixar o colo uterino, é muito mais rápida e tem significativamente menos complicações. Estudo realizado em 2002 evidenciou que a histerectomia subtotal apresentou melhor recuperação em curto prazo e menos intercorrências febris de curto prazo, entretanto, mais recidiva do sangramento por endométrio residual.<sup>33</sup> A prevalência de carcinoma de colo uterino e a baixa cobertura do rastreamento no Brasil devem ser levadas em consideração na tomada de decisão quanto à histerectomia total ou subtotal.<sup>9</sup>

- **Miomectomia:** a indicação dessa técnica depende do desejo da paciente de manter a fertilidade e o útero. Vale ressaltar que a recorrência de leiomiomas é estimada entre 15 e 30%, sendo que 10% das mulheres necessitam de uma nova intervenção futura.<sup>34</sup> A miomectomia pode ser laparotômica, por via vaginal, laparoscópica ou histeroscópica, dependendo da localização, do tamanho e do número de miomas a serem retirados.<sup>35</sup> Há descrição de risco de rotura uterina por dificuldade da sutura por via laparoscópica e menor formação de aderências em relação à laparoto-

mia. É importante orientar sempre a paciente sobre a possibilidade de conversão para laparotomia diante de dificuldades técnicas.<sup>36</sup>

A miomectomia por histeroscopia (HSC) tornou-se, nestes últimos anos, a principal opção terapêutica no tratamento dos miomas submucosos, especialmente em mulheres que ainda desejam engravidar.<sup>37</sup> Não há dúvida que, nos dias atuais, a HSC é a melhor forma de abordagem dos leiomiomas submucosos isolados ou com componente intramural.<sup>21,24</sup>

- **Embolização:** a embolização da artéria uterina tem sido utilizada para tratar uma série de problemas hemorrágicos em Ginecologia e Obstetrícia, sendo também uma opção conservadora para pacientes com miomas sintomáticos que têm contraindicação ou não desejam se submeter aos riscos cirúrgicos.<sup>38</sup> A embolização da artéria uterina promove infarto do mioma, reduzindo seu tamanho em 50% e a sintomatologia em 85% dos casos.<sup>39</sup> Trata-se de uma técnica multidisciplinar, cujos diagnóstico e indicação são feitos pelo ginecologista, e o processo de embolização, pelo radiologista intervencionista. Estudo relatando a vascularização uterina como fator preditivo do crescimento de leiomiomas ratificam o uso dessa técnica.<sup>40</sup> Ensaio clínico randomizado comparou a histerectomia à embolização de miomas sintomáticos, demonstrando que as pacientes submetidas à embolização tiveram alta hospitalar significativamente mais cedo do que as submetidas à histerectomia. Entretanto, o grau de satisfação 1 ano após os procedimentos não diferiu entre os grupos. No longo prazo, relataram-se mais intercorrências, e em 10% delas foi realizada histerectomia posteriormente.<sup>38</sup> As complicações associadas ao procedimento incluem: dor abdominal, febrícula, infecção, expulsão do leiomioma, necessidade de histerectomia após o procedimento e mortalidade de 0,1 a 0,2 por 1.000 procedimentos.<sup>41,42</sup> A necrose tumoral e a falência ovariana são descritas como complicações raras.<sup>43</sup>

- Miólise: técnica de exceção como alternativa conservadora para miomectomia, pode ser realizada por diferentes formas, como com bisturi bipolar, criomiólise, radiofrequência, laparoscopia e vaporização a *laser* guiado por ressonância magnética.<sup>44,45</sup>

### Prognóstico e Infertilidade

Os leiomiomas estão associados à infertilidade em 5 a 10% dos casos. Pacientes com dificuldade de gestação e portadoras de miomatose uterina devem inicialmente realizar toda a investigação para infertilidade. Sendo o desejo de gestação um importante critério na indicação de técnica conservadora, torna-se fundamental o conhecimento da possibilidade de gestação após a cirurgia.<sup>46</sup> Alguns estudos relatam taxas de 40 a 50% de gestação em mulheres inférteis tratadas com miomectomia.<sup>1</sup> É necessário maior tempo de acompanhamento, com estudos controlados e comparativos, com maior conhecimento de fatores prognósticos para se relatar com mais precisão o real impacto do tratamento conservador proposto atualmente sobre a resolução da infertilidade.<sup>47</sup>

### Recorrência

Diante das possibilidades de tratamento cirúrgico conservador, a recorrência do leiomioma depende do número de tumores pré-diagnosticados, da quantidade de leiomiomas retirados na cirurgia conservadora, da totalidade da ressecção dos nódulos e do estudo de fatores que influenciam no crescimento do leiomioma.<sup>14</sup> Sabe-se que as recorrências ocorrem em locais diferentes dos leiomiomas iniciais. A gestação após cirurgia é fator de proteção, e a nuliparidade é um fator preditivo dessa recorrência.<sup>48</sup> Alguns estudos relatam taxa de recorrência de 12,7% em 2 anos, 16,7% em 5 anos e de até 27% em 10 anos.<sup>48</sup> Contudo, são necessários mais estudos comparativos para elucidar

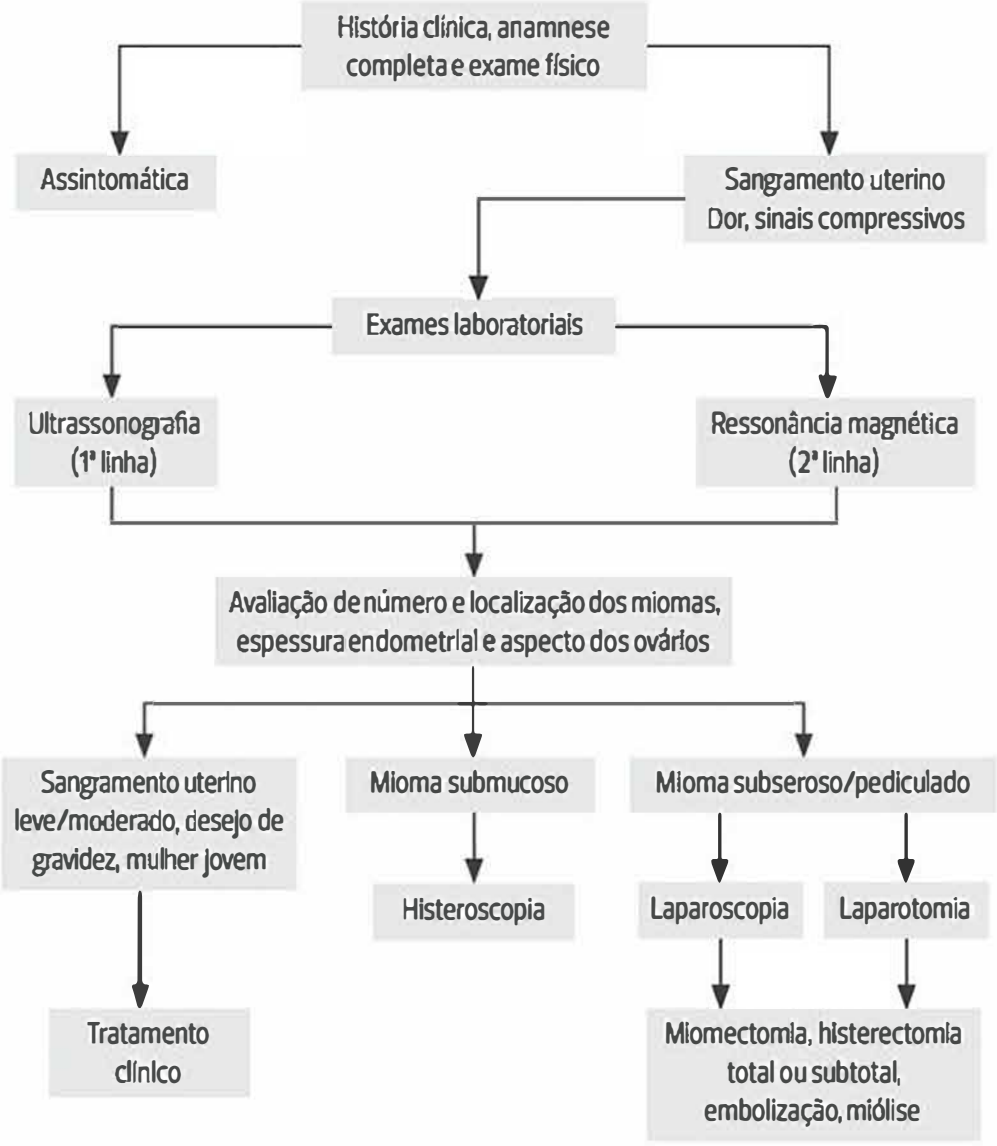


FIGURA 1 Organograma de manejo do leiomioma uterino.

essas taxas nas diferentes técnicas anteriormente descritas, fornecendo mais elementos da decisão terapêutica apropriada.<sup>1</sup>

### Considerações finais

Apesar de serem essencialmente benignos, os leiomíomas uterinos estão associados com morbidade significativa nas mulheres durante seus anos reprodutivos e, por vezes, após a menopausa. Mesmo tratando-se de um assunto muito estudado e objeto de inúmeras pesquisas, ainda se conhece muito pouco a respeito de sua origem e seu desenvolvimento. A modalidade de investigação mais prática tem sido a ultrassonografia pélvica ou transvaginal, mas com o desenvolvimento de métodos inovadores tornou-se obrigatório diagnosticar não apenas a presença do mioma mas também a sua relação dinâmica com os seus tecidos circundantes. Assim sendo, é esperado que, ao longo dos próximos anos, os avanços na gênese e nos tratamentos determinem uma redução importante no impacto do leiomíoma sobre a saúde feminina.

### Referências bibliográficas

1. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014; 6:95-114.
2. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obst Gynecol* 1995; 172:14-8.
3. Bozzini N, Rodrigues CJ, Petzl DA, Bevilacqua RG, Gonçalves SP, Pinotti JA. Effects of treatment with gonadotrophin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(4):330-4.
4. Sozen I, Arici A. Interactions of cytokines, growth factors and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2002; 78(1):1-12.
5. Grabo TN, Fahs PS, Nataupsky LG, Reich H. Uterine myomas: treatment options. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28:23-31.
6. Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:316-26.
7. Bozzini N. Leiomíoma uterino. São Paulo: PlanMark, 2005. p.16-24.

8. Gross KL, Panhuysen CI, Kleinman MS, Goldhammer H, Jones ES, Nassery N et al. Involvement of fumarate hydratase in nonsyndromic uterine leiomyomas: genetic linkage analysis and FISH studies. *Gene Chromosomes Cancer* 2004; 41(3):183-90.
9. Corleta HVE, Chaves EBM, Krause MS, Capp E. Tratamento atual dos miomas. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29(6):324-8.
10. Schwartz PE, Kelly MG. Malignant transformation of myomas: myth or reality? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33(1):183-98.
11. Duarte G. Doenças benignas do corpo do útero. In: Halbe HW (ed.). *Tratado de Ginecologia*. 3.ed. São Paulo: Roca, 2000. p.1273-300.
12. Buttram VCJ, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433-45.
13. Berhan Y, Isehak A, Legesso S, Tsegaye B. Pseudo-Meig's syndrome; parasitic leiomyoma with ascites in a 52-year old lady. *Ethiop Med J* 2003; 41(4):363-6.
14. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. *Int J Womens Health* 2011; 3:231-41.
15. Levens ED, Wesley R, Premkumar A, Blocker W, Nieman LK. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5):537.
16. Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F, Laursen H. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2002; 17(1):195-200.
17. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:409-15.
18. Omari EA, Varghese T, Kliewer MA. A novel saline infusion sonohysterography-based strain imaging approach for evaluation of uterine abnormalities in vivo: preliminary results. *J Ultrasound Med* 2012; 31(4):609-15.



19. Davidson KG, Dublinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am* 2003; 41:769-80.
20. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357(9252):293-8.
21. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Ameja J, Birch C et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(5):396-418.
22. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* 2011; 2011.
23. DeFalco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F et al. Leiomyoma pseudocapsule after presurgical treatment with gonadotropin releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144:44-7.
24. Banu NS, Manyonda IT. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(3):431-49.
25. Peura DA. Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:131-9.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Pt 1):387-400.
27. Jindabanjerd K, Taneepanichskul S. The use of levonorgestrel-IUD in the treatment of uterine myoma in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(4):5147-51.
28. Magalhaes J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007; 75(3):193-8.
29. Baird DT, Brown A, Critchley HO, Williams AR, Lin S, Cheng L. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Hum Reprod* 2003; 18:61-8.
30. Elsinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzik DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12(3):227-33.
31. Gupta S, Manyonda I. Hysterectomy for benign gynaecological disease. *Curr Obstet Gynaecol* 2006; 16(3):147-53.
32. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD003677.

33. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002; 347(17):1318-25.
34. Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44(2):385-400.
35. Hurst BS, Matthews ML, Marshburn PB. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril* 2005; 83(1):1-23.
36. Nezhat C, Nezhat F, Silfen SL, Schaffer N, Evans D. Laparoscopic myomectomy. *Int J Fertil* 1991; 36:275-80.
37. Capmas P, Levailant JM, Fernandez H. Surgical techniques and outcome in the management of submucous fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25(4):332-8.
38. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Munay LS, Twaddle S et al. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007; 356(4):360-70.
39. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD005073.
40. Razavi MK, Rhee J, Sze OY. Recanalization of uterine arteries after embolization for symptomatic leiomyomas: Evidence on MRA. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11:286-92.
41. ACOG. Committee Opinion. Uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2004; 103(2):403-4.
42. Marshburn PB, Matthews ML, Hurst BS. Uterine artery embolization as a treatment option for uterine myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33(1):125-44.
43. Belenky A, Cohen M, Bachar GN. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas. *Isr Med Assoc J* 2001; 3:719-21.
44. Goldfarb HA. Myoma coagulation (myolysis). *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:421-30.
45. Cowan BD, Sewell PE, Howard JC, Arriola RM, Robinette LG. Interventional magnetic resonance imaging cryotherapy of uterine fibroid tumors: preliminary observation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1183-7.
46. Desai P, Patel P. Fibroids, infertility and laparoscopic myomectomy. *J Gynecol Endosc Surg* 2011; 2:36-42.
47. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91:1215-23.
48. Doridot V, Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Babakl-Fard K. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8:495-500.

# 15 Tumores benignos do ovário

ETELVINO DE SOUZA TRINDADE

## Introdução

O conceito de tumor, sob o ponto de vista clínico, é o aumento volumétrico localizado nos tecidos orgânicos. É diferente do conceito patológico, o blastoma, que é a proliferação de células do tecido; porém, quando se trata de tumor de forma genérica, a referência abrange ambos os conceitos.

Nos ovários, os tumores são muito frequentes, sendo a maioria não blastoma, ou seja, tumor não neoplásico. O risco de uma mulher ter tumor ovariano durante sua vida é de 6 a 7%, taxa que varia de acordo com os continentes, e 2/3 dos casos ocorrem durante a idade reprodutiva.<sup>1</sup>

Nos Estados Unidos, a estimativa é de que entre 5 e 10% de todas as mulheres irão se submeter à intervenção cirúrgica por suspeita de neoplasia ovariana durante sua vida.<sup>2</sup>

Quando suspeita de um tumor ovariano, o médico deve levar em consideração dois aspectos: a possibilidade da neoplasia ser maligna e a existência de sintomas e suas intensidades. No esclarecimento do primeiro aspecto e na avaliação do segundo, é estabelecida a conduta: expectação ou intervenção.

Os tumores benignos ovarianos estão relacionados na Tabela 1. Eles são não neoplásicos ou funcionais e neoplásicos. Os tumores não neoplásicos são muito frequentes e, na maioria das vezes, são assintomáticos e transitórios. Por isso, não são diagnosticados.

TABELA 1 Tumores ovarianos benignos

Não neoplásicos	Cistos funcionais	
	Cisto de Inclusão	
	Luteoma da gravidez	
	Endometrioma/cisto endometriótico	
	Ovário policístico	
Derivados do epitélio celômico	Tumores císticos	Cistoadenoma seroso
		Cistoadenoma mucinoso
		Cistoadenomas mistos
		Tumor de Brenner
Derivados da célula germinativa	Teratoma maduro	Cisto dermolde
Derivados do estromagonada! especializado	Tecoma	
Derivados do mesênquima não específico	Fibroma e adenofibroma	

Outra entidade nosológica é cogitada, para fins de diagnóstico: a síndrome dos ovários policísticos, quando considerada sob o ponto de vista do aumento do volume ovariano.

Os cistos funcionais são os tumores mais frequentes e podem ocorrer desde a infância até a menopausa. A resposta exagerada ao estímulo hor-

monal fisiológico é considerada o fator causal. Nos Estados Unidos, ocorrem 500 internações a cada 100 mil mulheres por ano, em decorrência dos cistos ovarianos não neoplásicos. O uso de cigarro e maconha está relacionado ao aumento da frequência desses cistos.<sup>3</sup>

O cisto folicular é o mais comum dos cistos ovarianos: está relacionado com ausência de ovulação e raramente atinge 8 cm de diâmetro, embora haja descrição de até 10 cm. O cisto lúteo geralmente está associado à presença de sangue em seu interior e pode ser anormalmente volumoso. Já o cisto tecaluteínico resulta do estímulo excessivo da gonadotrofina coriônica; não é comum e está relacionado com gestação molar e coriocarcinoma.

O luteoma da gravidez, embora tenha consistência sólida e tamanho grande, não é uma neoplasia originada no ovário durante a gestação; trata-se de uma resposta hiperplásica coriônica-dependente. Sua presença está associada à masculinização da gestante e do feto. Muitas vezes, não é percebido durante a gestação.

O endometrioma/cisto endometriótico compromete com frequência os ovários, podendo ter manifestação clínica importante ou discreta e não há correlação entre a sintomatologia mais ou menos exuberante com o maior ou menor comprometimento da doença.

Os ovários policísticos são uma desordem endócrina frequente na mulher em idade reprodutiva. Em todo o mundo, a doença afeta entre 5 e 10% das mulheres.<sup>4</sup> A origem é genética, comumente poligênica e/ou multifatorial.<sup>5</sup> Os ovários contêm múltiplos folículos císticos com hiperplasia e luteinização da teca interna. O ovário pode atingir até 5 vezes seu tamanho usual, e a cápsula é espessada.<sup>2</sup>

Os ovários são compostos por tecidos derivados do epitélio celômico, células germinativas e mesênquima. Quaisquer desses tecidos pode dar origem a tumores benignos e malignos.

Os maiores cistoadenomas descritos são mucinosos; o seroso é mais frequente e costuma ser menor. Muitos desses tumores são mistos, contendo áreas serosas e mucinosas.

O tumor de Brenner é raro e está grosseiramente identificado com o fibroma. Sempre é benigno. Sua origem não é exclusiva de restos de células de Walthard, como se pensava originalmente, podendo vir de vários tecidos.<sup>2</sup>

O teratoma cístico maduro ou cisto dermoide é o tumor mais frequente entre as mulheres jovens; constitui cerca de 15% de todos os tumores ovarianos e mais de 50% dos casos em mulheres abaixo dos 20 anos de idade.<sup>6</sup> A origem é partenogênica. Ele é bilateral entre 15 e 25% das vezes e contém componentes malignos em 2% dos casos.<sup>2</sup>

O tecoma tem aparência similar a dos tumores da célula da granulosa e pode estar associado a eles, mas o termo é reservado para o tumor exclusivamente benigno. Às vezes, ele é classificado como intermediário entre ele mesmo e o fibroma. O tumor produz hormônio entre 15 e 37% dos casos, e 25% deles associam-se com adenocarcinoma do endométrio. Quase sempre, é unilateral.<sup>2</sup>

O fibroma é originado do tecido conectivo ovariano. O tamanho é variável, podendo apresentar desde um pequeno nódulo na superfície do ovário até centenas de gramas de peso. Pode ser causa da síndrome de Meigs – tumor no ovário, ascite e hidrotórax. Embora a síndrome seja relacionada ao fibroma, ocorre também em outros tumores, como no de Brenner e no de Krukenberg. A frequência do fibroma é maior na pós-menopausa.

### **Quadro clínico**

A clínica varia de acordo com a faixa etária. A anatomia da pelve da infante e pré-púbere faz com que o tumor seja detectável no abdome. A menina poderá ser assintomática ou relatar queixas relacionadas à função urinária

e/ou digestiva, que se devem à compressão exercida pelo tumor. A queixa de dor aguda e forte geralmente está associada a torção ovariana ou ruptura do tumor. A torção é facilitada porque o tumor, ao crescer, estira os ligamentos ovarianos. Na idade adulta, a ocorrência torna-se incomum. A informação mais frequente é de dor abdominal inespecífica. O exame físico é muito importante e, se possível, deve-se realizar o toque retovaginal, que pode esclarecer o diagnóstico. Muitas vezes, ocorre demora no diagnóstico até a pré-puberdade, em razão das queixas não características e da falta de suspeitas.<sup>7</sup>

A adolescente pode ser assintomática e a condição ser um achado de exame físico da pelve ou ultrassonográfico realizado por algum outro motivo; ou pode haver queixa de dor aguda ou crônica. Sintomas vagos são relacionados à compressão do tumor sobre os órgãos adjacentes: constipação intestinal, desconforto abdominal, saciedade alimentar e aumento da frequência urinária. Obstruções ureteral e do colo vesical já foram relatadas.

Quando há queixa de dor aguda e intensa, pode ser causada por torção, ruptura do cisto ou sangramento dentro do tecido ovariano. No caso da ruptura, o sangue na cavidade peritoneal é o fator irritativo causador da dor.<sup>7</sup> A torção do ovário é um desafio diagnóstico e pode ocorrer mesmo sem haver tumor, embora muito mais raramente. A ultrassonografia pélvica pode não suscitar suspeita, embora seja bastante eficaz no diagnóstico.<sup>8</sup>

Na mulher em idade reprodutiva, a frequência dos tumores é difícil de ser determinada, porque ocorrem os cistos funcionais de forma assintomática com grande frequência, com consequente ausência de diagnóstico. Tumores neoplásicos benignos constituem a maioria dos casos. Em artigo de revisão, 10% dos tumores retirados de mulheres abaixo de 30 anos de idade eram malignos.<sup>7</sup> Por isso, é imperativo afastar a possibilidade de malignidade.

O tumor mais encontrado em pacientes submetidas à cirurgia, no período reprodutivo, é o teratoma cístico maduro ou cisto dermoide, com frequência de 1/3 dos casos nas mulheres abaixo de 30 anos de idade.

O endometrioma/cisto endometriótico é encontrado em 1/4 das mulheres entre 31 e 49 anos de idade.<sup>2</sup> Em torno de 2/3 dos diagnósticos de tumor ovariano são realizados em mulheres entre 20 e 44 anos de idade, sendo 80 a 85% benignos.<sup>9</sup> A chance de um tumor ovariano ser maligno é de 1:15 em mulheres abaixo de 45 anos de idade.<sup>7</sup>

A maioria das mulheres tem sintomas inespecíficos discretos ou de intensidade média, que incluem: distensão, desconforto, dor ou pressão abdominal e sintomas urinários ou gastrointestinais. Quando o tumor produz hormônios, podem ocorrer sinais e sintomas do efeito hormonal. A dor aguda pode ocorrer quando há torção, ruptura ou sangramento intracístico.

A percepção de massa ao exame pélvico pode fornecer algumas informações quanto a sua natureza benigna ou maligna. O tumor unilateral, cístico, móvel e de superfície regular geralmente é benigno. Quando é bilateral, sólido, fixo, com superfície irregular e acompanhado de ascite, geralmente é maligno.<sup>10</sup>

Os cistos funcionais geralmente são assintomáticos. O folículo cístico passa a ser definido como cisto funcional (folicular) quando cresce além de 3 cm de diâmetro e costuma ser achado incidental do exame pélvico, embora possa romper e causar dor e sinais de irritação peritoneal.

O cisto do corpo lúteo é menos frequente que o folicular. Pode romper e, nesse caso, é motivo de dor abdominal. Mesmo íntegro, causa dor, presumivelmente em razão do sangramento dentro da cavidade cística. O sintoma pode ser intenso e causar confusão diagnóstica com a torção.

O cisto tecaluteínico é menos frequente. Geralmente bilateral, ocorre durante a gestação e pode estar associado a gemelaridade, mola hidatiforme, coriocarcinoma, diabetes melito, sensibilização Rh e uso de medicações como citrato de clo-



mifeno, gonadotrofina coriônica humana, gonadotrofinas indutoras de ovulação e análogos GnRH. Esse cisto pode crescer muito, acima de 30 cm de diâmetro.

Mulheres com endometriose podem desenvolver cisto endometriótico ovariano e o tamanho pode chegar a 6 a 8 cm de diâmetro.

Ovários aumentados e policísticos podem ser relacionados à síndrome dos ovários policísticos.

A maioria dos teratomas císticos (cistos dermóides) ocorre durante a fase reprodutiva da mulher. Já foi publicada frequência de até 25% de cistos dermóides na pós-menopausa e casos em recém-nascidas.<sup>7</sup>

Em avaliação de tumores retirados cirurgicamente, o teratoma cístico teve frequência de 62% em mulheres abaixo de 40 anos de idade e 66% abaixo dos 50. O risco de transformação maligna de teratomas císticos é < 2% em todas as faixas etárias. O risco de torção é de 15%, taxa maior que a dos outros tumores ovarianos. Eles são bilaterais em 10% das vezes.<sup>11</sup>

Os tumores epiteliais aumentam em frequência à medida que a idade também aumenta. O cistoadenoma seroso ocorre em 20% nas mulheres até os 50 anos de idade. A maioria é benigna, 5 a 10% são de baixo potencial de malignidade e 20 a 25% são malignos.<sup>11</sup>

O tumor mucinoso pode atingir grande volume, tem superfície lobulada, o que é típico, multiloculado e ocorre bilateralmente em 10% dos casos. Entre 5 e 10% das ocorrências são malignas.<sup>7</sup>

Na mulher após a menopausa, os ovários estão menores e geralmente não são percebidos no exame físico, pelo toque vaginal, pois seu tamanho médio é de  $1,5 \times 1 \times 0,5$  cm.<sup>2</sup> O tamanho do ovário está relacionado a idade, estado menopausal, peso, altura e uso de hormônios exógenos. Pelo fato de estar com a população folicular esgotada, a possibilidade de haver cisto funcional é muito pequena. Todo tumor deve ser rigorosamente pesquisado e muitos serão abordados cirurgicamente.

## Diagnóstico

A mulher com tumor ovariano tem sintomas que variam dependendo da sua natureza e da possibilidade de que ele esteja fazendo compressão nas estruturas adjacentes, sobre a bexiga e/ou o intestino ou distendendo a parede abdominal. A história e o exame pélvico são pontos críticos no diagnóstico. Entre os exames laboratoriais, o teste de gestação é impositivo na idade reprodutiva, assim como o hemograma deve ser realizado na investigação de processo inflamatório.

O toque retovaginal facilita o acesso ao ovário e a avaliação do tumor. As características clínicas do tumor benigno são: parede lisa, mobilidade, unilateralidade e tamanho < 8 cm de diâmetro.

O quadro mais favorável para benignidade é a paciente ser uma mulher jovem, não apresentar sintomas como náuseas e perda de peso e seu tumor ser cístico, unilateral e unilocular. A idade é o fator preditivo independente mais importante. A descoberta de tumor na pré-menarca e na pós-menopausa exige mais cautela e deve levar à investigação imediata. Na pré-menarca, os tumores mais frequentes são da célula germinativa. Na pós-menopausa, ocorrem tumores estromais, da célula germinativa e epiteliais.

Da infância à adolescência, um painel de testes com marcadores tumorais auxilia no discernimento diagnóstico: CA 125, alfafetoproteína, desidrogenase láctica e beta-hCG quantitativo. Esses testes são úteis, mas a ultrassonografia pélvica continua sendo o exame auxiliar fundamental. Nessa faixa etária, o sintoma mais frequente é a dor abdominal. No exame físico, o achado mais comum é o tumor palpável no abdome.

Em 22% dos casos, ocorre torção. O teratoma cístico benigno é o diagnóstico mais frequente e mais da metade dos casos mostra calcificação na radiografia abdominal.<sup>7</sup>

Embora o exame ultrassonográfico transvaginal seja melhor no discernimento do tumor ovariano, ele é mal tolerado pelas adolescentes.

Muitos estudos sobre tumores ovarianos não fazem distinção entre meninas pré-púberes, pré-menarca e pós-menarca. Para fins práticos, o diagnóstico deve considerar o período puberal, porque os cistos funcionais aumentam em incidência após a menarca (Tabela 2). O risco de tumor maligno é menor nessas pacientes se comparadas com as crianças.

TABELA 2 Tumores ovarianos mais frequentes por faixa etária

Infância	Pré-puberal	Adolescência	Idade reprodutiva	Perimenopausa	Pós-menopausa
Cisto funcional	Cisto funcional	Cisto funcional	Cisto funcional	Tumor epitelial	Tumor epitelial
Tumor de célula germinativa	Tumor de célula germinativa	Cisto benigno	Tumor epitelial	Cisto funcional	Cisto funcional
		Teratoma			
		Tumor de célula germinativa			
		Tumor epitelial			

Fonte: modificada de Hilliard, 2012.<sup>7</sup>

O exame mais usado para avaliar o tumor ovariano é a ultrassonografia transvaginal (USTV). Para os tumores que crescem além da pelve, a ultrassonografia transabdominal (USTA) é melhor e, para tumores dentro da pelve, a transvaginal fornece mais informações. Os tumores apresentam características na imagem ultrassonográfica que os definem como benignos, suspeito de malignidade ou malignos (Tabela 3). Por isso, é a ferramenta de primeira escolha na avaliação diagnóstica. O exame define se o tumor é puramente

cístico, sólido ou sólido-cístico. Muitos estudos demonstraram que cistos simples e cistos simples com septo, sem nenhum componente sólido, são, quase sempre, benignos.

**TABELA 3** Características do tumor utilizadas no discernimento de benignidade ou malignidade

Benigno	×	Maligno
Cisto unilocular		Cisto multilocular
Ausência de componentes sólidos		Presença de componentes sólidos
Contorno regular		Bordas irregulares
Parede lisa		Parede irregular /nodular
Ausência de ascite		Presença de ascite
Tumor unilateral		Tumor bilateral
Parede fina		Espessamento na parede
Sem septos internos		Com septos internos
Sem ecogenicidade interna		Com ecogenicidade interna

Fonte: modificada de Hillard, 2012.<sup>7</sup>

A USTA e a USIV são complementares. A USIV é vantajosa na obtenção de informações mais acuradas sobre a arquitetura interna do tumor. De modo geral, o exame é confiável para diagnóstico. A ultrassonografia informa muito bem e tem padrões entre benignidade e malignidade consistente.<sup>12</sup>

O Doppler colorido foi adicionado na previsão de risco de malignidade. Outros exames de imagens, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, podem ser utilizados. No entanto, estudos apontam para eficácia similar à da ultrassonografia, além de serem mais onerosos e não tão vastamente disponíveis. Na Tabela 4, é mostrado o desempenho dos vários exames.<sup>13,14</sup>

TABELA 4 Exames de imagem para a avaliação de tumores

Exame	Sensibilidade – %	Especificidade – %	Probabilidade	
			Positivo	Negativo
US e Doppler	0,86 %	0,91 %	9,6	0,15
Ressonância magnética	0,91 %	0,88 %	7,6	0,10
Tomografia computadorizada	0,90 %	0,75 %	3,6	0,13
Marcador CA 125	0,78 %	0,78 %	3,5	0,28
Escala cinza USTV	0,82 a 0,91 %	0,68 a 0,81 %	3,3	0,19
PET-CT	0,67 %	0,79 %	3,2	0,42

US: ultrassonografia; USTV: ultrassonografia transvaginal; PET-CT: tomografia por emissão de pósitron.  
Fonte: ACOG. Practice Bulletin Online. Acessado em: 3 de abril de 2015.

Exames de imagem, exceto a ultrassonografia, raramente serão usados como propedêutica inicial no diagnóstico.

Não há marcador tumoral que identifique a existência de tumor maligno. O teste CA 125 é o mais usado na tentativa de discernir malignidade, por ser o mais acurado em cistoadenocarcinoma seroso, que também é o câncer mais frequente. Contudo, antes da menopausa, é difícil interpretar o resultado, que pode ser origem de confusões.

A radiografia simples do abdome não é procedimento diagnóstico. Quando realizada por outra indicação, pode suspeitar de tumor ovariano, principalmente o teratoma que contenha osso, dente e cartilagem, ou calcificações compatíveis com corpos de psamomas.

Diante de sinal de irritação peritoneal e dor com suspeita de torção ovariana, o exame de ultrassonografia com Doppler pode auxiliar na avaliação do fluxo sanguíneo do ovário, embora ocorram casos de torções ovarianas que não alteram o fluxo vascular.<sup>15</sup>

Na mulher após a menopausa, todo tumor deve ser rigorosamente investigado e é impositivo o teste CA 125. O exame físico da pelve dessas mulheres é restrito em informações, em razão da hipotrofia do ovário e, muitas vezes, por circunstâncias corporais da mulher, como sobrepeso e obesidade. Por isso, a USTV é muito mais acurada que o exame físico e tornou-se prope-dêutica rotineira para essas mulheres, provocando uma circunstância nova nos consultórios: o encontro de pequenos cistos ovarianos.

Esses cistos, na maioria das vezes, não são funcionais e geralmente são assintomáticos, embora possam apresentar sintomas por causas similares às descritas para os cistos funcionais. A maior dificuldade correlacionada ao cisto benigno na pós-menopausa é não haver teste para que ele seja distinguido, com segurança, das neoplasias malignas.

Em qualquer idade, caso o cisto seja unilocular e não cause sintomas, deve ser acompanhado sem intervenção, pois o risco de malignidade é muito baixo. Na eventualidade de concomitância de sintomas ou se a suspeita diagnóstica for incerta, é indicada a cirurgia. Na intervenção, é impositivo saber sobre qual é o interesse da paciente por seu futuro reprodutivo e prestar esclarecimentos quanto à função endócrina do ovário. Quanto à preservação da fertilidade, o foco especial é a prevenção de aderências no manuseio cirúrgico e o esforço para que seja conservada a maior quantidade possível de tecido ovariano. A realização de biópsia com histologia de congelção pode não ser segura no que se refere à certeza do diagnóstico. Na maioria dos casos, a cirurgia conservadora pode ser realizada e posteriormente, se necessário, é realizada a reintervenção, que propicia segurança desde que se atente a pequeno período para o procedimento.

Os cistos funcionais, embora sejam assintomáticos na maioria dos casos, podem ser acompanhados de desconforto no baixo abdome, dor pélvica ou dispareunia. A suspeita pode existir quando há queixas vagas de desconforto abdominal ou em exame de ultrassonografia realizado por outro motivo. Quando cistos rompem, podem causar irritação peritoneal ou de hemoperitônio; nesse caso, a dor pode ser intensa, similar à que pode ocorrer na torção ou no infarto.

O desafio diagnóstico acontece quando os cistos são grandes e não podem ser facilmente distinguidos de cistoadenomas. Na ultrassonografia, tipicamente o cisto folicular tem parede delgada, é anecoico, sem componente sólido e sem septos. Quando o cisto for hemorrágico, a imagem pode ser algo complexa, em razão da presença de sangue e fibrina. Esse cisto pode estar associado ao atraso menstrual.

Na presença de cisto endometriótico, a história clínica costuma ser sugestiva da doença e inclui dismenorreia e dor pélvica. Muitas pacientes têm queixa de infertilidade. O exame físico pode revelar nódulos no fundo de saco vaginal, percebido no toque. O exame ultrassonográfico pode mostrar ecogenicidade homogênea e ser interpretado como uma massa sólida. Com frequência, são vistos septos e nódulos na parede do cisto endometriótico. O cisto pode atingir grande volume, de até 12 cm ou mais de diâmetro. O nível de CA 125 está consistentemente elevado. Na cirurgia, o cisto tem conteúdo semelhante a um achocolatado. Em 50% das vezes, ambos os ovários estão acometidos.<sup>2</sup>

Os tumores neoplásicos benignos podem ser sólidos e císticos. O exame com ultrassonografia evidencia facilmente essa característica. Os mais comuns são os cistoadenomas seroso e mucinoso e o teratoma cístico.

O cistoadenoma seroso varia de tamanho entre 5 e 50 cm de diâmetro. As paredes são delgadas, e a forma é ovoide. Quando pequeno, é frequente-

mente uniloculado; se maior, pode ser multiloculado e alguns apresentam componentes papilares na superfície, às vezes tendo aspecto de couve-flor. Em muitos casos, ocorrem granulações pequenas e calcificadas, os corpos de psamomas, que são observadas em radiografia simples do abdome. O conteúdo é aquoso e ligeiramente amarelado. Sua superfície geralmente é lisa. Os corpos de psamomas são característicos desse tumor. Muitos cistoadenomas serosos são assintomáticos, constituindo achados incidentais. Quando sintomáticos, as causas podem ser o tamanho, a pressão sobre a bexiga e o reto, ou ruptura ou torção. A imagem ultrassonográfica é parecida com a do cisto funcional grande, com parede fina e unilocular.

O cistoadenoma mucinoso tem conformação ovoide ou arredondada. A cápsula é lisa, brilhante, cinza-clara. No interior do cisto, há septos que o dividem, formando vários lóculos que têm conteúdo líquido claro e viscoso. Raramente, apresenta papilas. Em 10% dos casos há bilateralidade, diferente do cistoadenoma seroso, que só raramente é bilateral.<sup>2</sup>

O teratoma cístico benigno raramente tem grande tamanho, pois mede, em geral, cerca de 10 cm de diâmetro. Entre 15 e 25% dos casos ocorre bilateralidade.<sup>2</sup> Na maioria das vezes, o tumor está situado anteriormente. A presença de estruturas calcificadas, como dentes e ossos, determina o diagnóstico pré-operatório em alguns exames de imagem. A tomografia computadorizada é excelente para o diagnóstico. Na ultrassonografia, a imagem é complexa. Dentro do cisto há muitos componentes, sendo comuns cabelo, osso, dente, cartilagem e um fluido sebáceo, e sua parede é espessa, opaca e brancacenta. Pode ocorrer degeneração maligna em 1 a 3% dos casos.<sup>2</sup>

O fibroma tem consistência firme, contorno ligeiramente irregular e é móvel, características que podem ser observadas no exame físico. O tamanho é variável desde dimensões diminutas até ocupar toda a pelve. Sua característica é a firmeza, que lembra a do fibromioma uterino.



O tumor de Brenner é mais raro e costuma ser diagnosticado incidentalmente em exame de imagem.

Nos tumores do cordão sexual com implicações do desenvolvimento sexual, a abordagem deve ser multidisciplinar com atenção a genética e fatores psicológicos.<sup>16</sup>

Ovários aumentados ao exame físico podem não se caracterizar, na imagem como tumores, mas possuir muitos cistos e serem descritos como policísticos. Eles constituem parte de síndrome endócrina e o diagnóstico pode ser suscitado pela clínica e pelo exame ultrassonográfico, requer a identificação de diferentes fenótipos que combinam critérios.<sup>5</sup>

### Tratamento

Muitas cirurgias são realizadas por aumento de volume ovariano. Em cerca de 2/3 das cirurgias realizadas em mulheres jovens, com menos de 20 anos de idade, não se constata a presença de tumor.<sup>2</sup> Em menores de 10 anos, 50% das massas são não neoplásicas e 2/3 das massas diagnosticadas como tumores são benignas. As taxas apresentam viés, por se basearem em várias publicações, e as mais antigas não contaram com o auxílio da ultrassonografia. Assim, muitos cistos funcionais tiveram abordagem cirúrgica. Os relatos e os estudos incluíram cistos desde recém-nascidas até a idade madura.<sup>7</sup>

Os cistos uni ou multiloculares, que podem ocorrer desde a infância, frequentemente têm resolução espontânea durante o acompanhamento. No entanto, a presença de componente sólido é motivo mandatório para abordagem cirúrgica pela alta probabilidade de ser um blastoma.<sup>17</sup>

A conduta para tumores benignos está apresentada de forma resumida na Figura 1. Na Figura 2, é apresentado o algoritmo da abordagem de tumores na infância e na adolescência.

Os cistos funcionais geralmente regredem espontaneamente entre poucos dias até 4 a 8 semanas, mas podem persistir por mais tempo. A conduta deve ser expectante. Os cistos foliculares, do corpo lúteo e teca luteínica, usualmente não são sintomáticos e não requerem tratamento.<sup>7</sup>

O cisto de corpo lúteo pode romper e causar hemorragia intraperitoneal que, por sua vez, pode ser motivo de indicação de cirurgia. Mulher em uso de anticoagulante ou portadora de diátese hemorrágica tem maior risco de sangramento em ruptura do cisto, o que pode se tornar indicação de cirurgia. A maioria das rupturas ocorre entre o 20º e 26º dia do ciclo menstrual.<sup>7</sup>

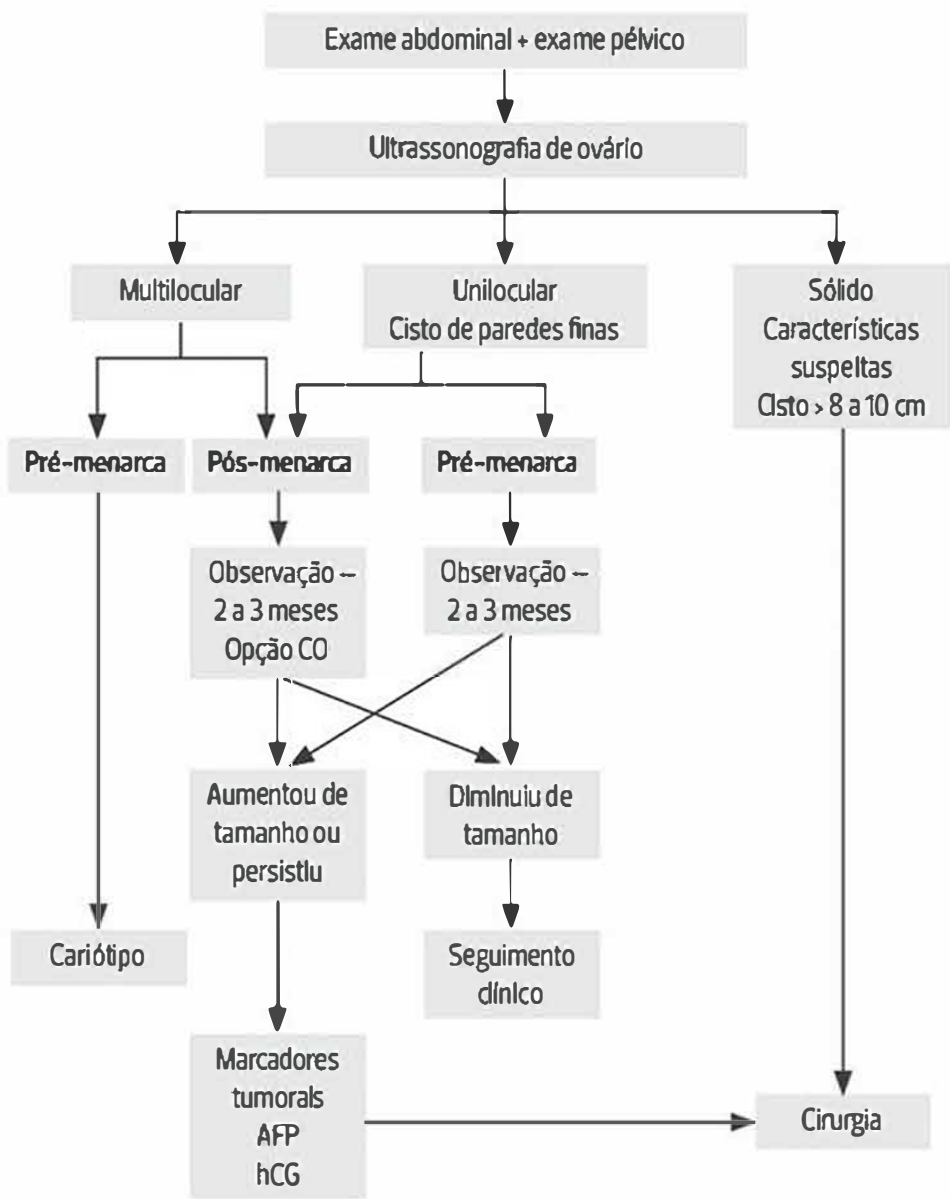
A mulher sintomática com diagnóstico de cisto ovariano deve ser avaliada para instituição de conduta imediata, exceto no caso dos sintomas serem de média intensidade e a suspeita for consistente com cisto funcional. Nesse caso, a conduta paliativa com uso de analgésicos é melhor que a cirurgia, para evitar os riscos de complicações cirúrgicas, que inclui a prevenção de aderências na preservação do futuro reprodutivo de mulher.

Estudos mais antigos, realizados nas décadas de 1980 e 1990, recomendaram o uso de contraceptivo oral para tratar os cistos ovarianos funcionais. O uso de anticoncepcionais hormonais orais está associado ao decréscimo da ocorrência desses cistos, sendo que as pílulas de baixa dosagem propiciam benefício menor. No entanto, os contraceptivos não aceleram a resolução dos cistos existentes.<sup>18,19</sup>

Um cisto que não regride no período de observação pode ser endometriótico. Para alívio da dor, melhor desfecho reprodutivo e menor risco de recidiva e, na indicação de cirurgia, sua excisão é melhor que a ablação.<sup>20</sup>

Luteoma da gravidez regride após a gestação. Se descoberto no fim da gestação em operação cesariana, não deve ser retirado.

As neoplasias benignas não regredem espontaneamente. Todas devem ser retiradas, e a abordagem laparoscópica, na maioria das vezes, é efetiva e



**FIGURA 1** Tumor ovariano.  
Fonte: modificada de Hillard, 2012.<sup>7</sup>  
CO: contraceptivos orais; AFP: alfafetoproteína; hCG: gonadotrofina coriônica.

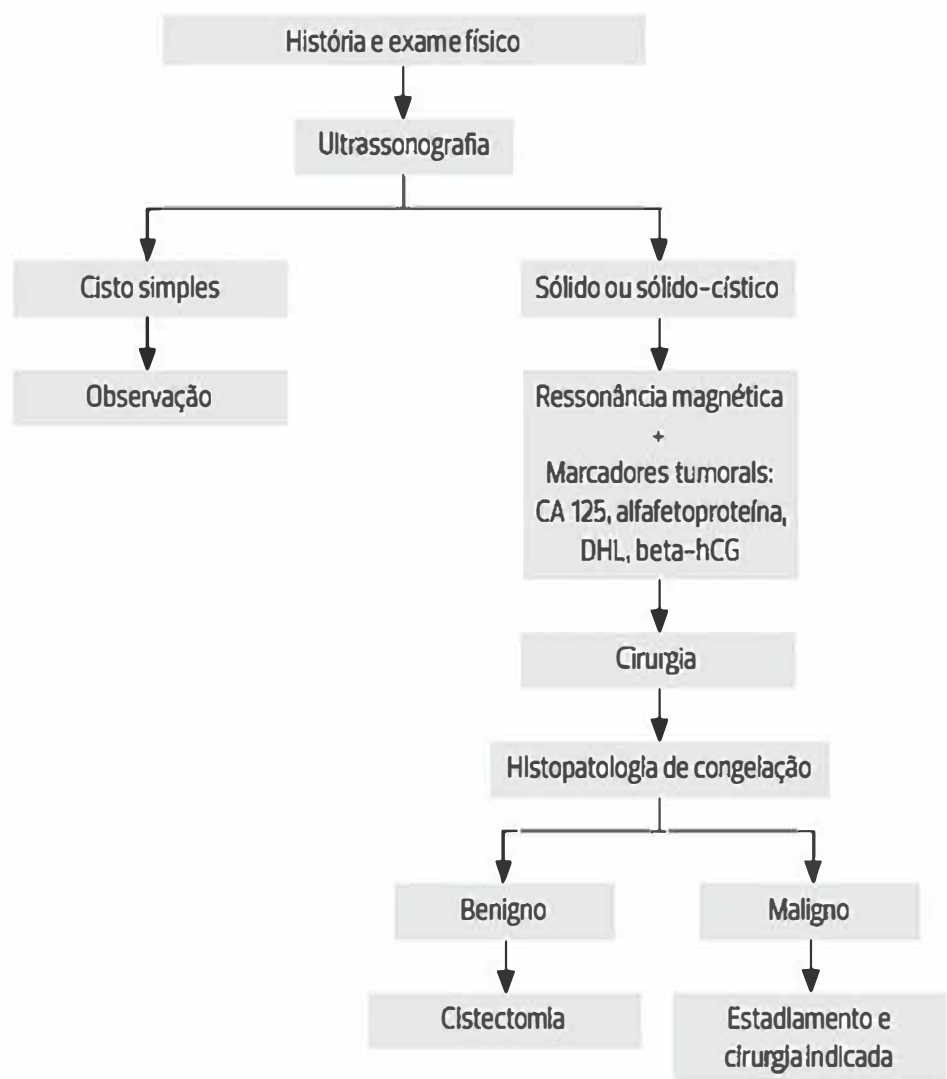


FIGURA 2 Tumor ovariano em crianças e adolescentes.

DHL: desidrogenase láctica.

vantajosa. Como a maioria das mulheres diagnosticadas com neoplasia ovariana está em idade procriativa, a cirurgia deve ser conservadora, segura e cuidadosa para preservar o futuro reprodutivo.

O cistoadenoma mucinoso deve ser abordado com cautela para evitar ruptura e extravasamento do seu conteúdo na cavidade abdominal, o que pode ser causa de pseudomixoma peritoneal.

O teratoma cístico benigno deve ser abordado pela retirada completa do tumor, e não por ooforectomia, mesmo que fique pequena quantidade de tecido ovariano.<sup>21</sup> Na cirurgia, é necessário que toda a cápsula do cisto seja removida, o que evita a recorrência. A bilateralidade deve ser pesquisada no pré-operatório com exame de imagem, pois é necessário o manuseio de ovário insuspeito. Não constitui boa conduta incidir o ovário contralateral na procura de tumor bilateral. A ruptura do cisto dermoide com derramamento do conteúdo dentro da cavidade abdominal pode causar peritonite granulomatosa.<sup>22</sup> No caso do diagnóstico ser feito durante uma gestação, o tratamento deve ser postergado para depois do parto.

O fibroma pode ser encontrado em qualquer faixa etária, mas é mais comum na pós-menopausa. Na maioria das vezes, é unilateral. Na vigência da síndrome de Meigs, a retirada do tumor ovariano é seguida pela regressão rápida da ascite e do hidrotórax.

Os tumores funcionantes do cordão sexual devem ser abordados de acordo com a suspeita diagnóstica e a sintomatologia.

O tratamento do tecoma é a salpingo-ooforectomia bilateral, pelo risco endometrial. No entanto, se ocorrer em mulher jovem que deseja preservar a capacidade reprodutiva, a cirurgia deve ser unilateral.

A conduta terapêutica mais adequada para os tumores ovarianos é realizada quando a qualidade do diagnóstico diferencial for observada, por meio de história clínica, exame físico e exames subsidiários acurados. Muitas vezes, os sintomas são os definidores de condutas. Por exemplo, os cistos simples, de tamanho intermediário, devem ser acompanhados; no entanto, se houver dor intensa, a abordagem cirúrgica é cogitada.

Quando houver dúvidas, algumas questões devem ser respondidas: se há necessidade de avaliação cirúrgica ou pode ser acompanhado; se foi escolhida a observação, quais são os intervalos para o acompanhamento; na opção pelo acompanhamento, quais parâmetros devem ser considerados e que podem mudar o curso expectante; na opção cirúrgica, que estratégia será usada quanto aos eventuais achados de malignidade e, na opção cirúrgica, considerar a faixa etária e o futuro reprodutivo da paciente para estabelecer a estratégia mais apropriada para ela, ou seja, individualizar o caso.

Alguns parâmetros epidemiológicos são importantes no planejamento. Na idade reprodutiva da mulher, 95% dos cistos ovarianos são menores que 5 cm de diâmetro e não são neoplásicos. Raramente, ultrapassam 7 cm de diâmetro e, geralmente, são unilaterais e móveis. De posse somente desses dados, é possível saber que se trata de alteração funcional ou hiperplástica e não neoplasia do ovário.<sup>2</sup>

Cistos funcionais são transitórios e esse conhecimento é de suma importância. A experiência demonstra que eles permanecem por alguns dias até poucas semanas. O reexame no fim do ciclo menstrual é confiável na confirmação diagnóstica. O uso de contraceptivos hormonais, no intuito de acelerar a regressão do cisto funcional, baseia-se na presunção de ele ser gonadotrópico dependente. Assim, o efeito inibitório do esteroide anticonceptivo sobre a liberação gonadotrófica hipofisária encurtaria sua vida útil e aceleraria a confirmação diagnóstica de ser funcional. No entanto, o efeito desses anticoncepcionais não foi confirmado em estudos.

De modo geral, os cistos com tamanho acima de 10 cm de diâmetro devem ser abordados cirurgicamente por três motivos. O primeiro é que cistos funcionais raramente atingem essa dimensão, portanto há grande possibilidade de não serem funcionais. Segundo, para afastar malignidade, que pode ocorrer embora não seja frequente. Terceiro, a evidência dos

estudos ao demonstrarem que cistos desse tamanho raramente têm resolução espontânea.

Na suspeita de cisto funcional em mulher jovem, o exame ultrassonográfico deve ser repetido após 6 a 8 semanas. Se houver regressão, a mulher não necessita de nenhuma terapêutica. Se o cisto persiste, é aconselhável ampliar a propedêutica, que pode chegar até a avaliação operatória (Figura 3).

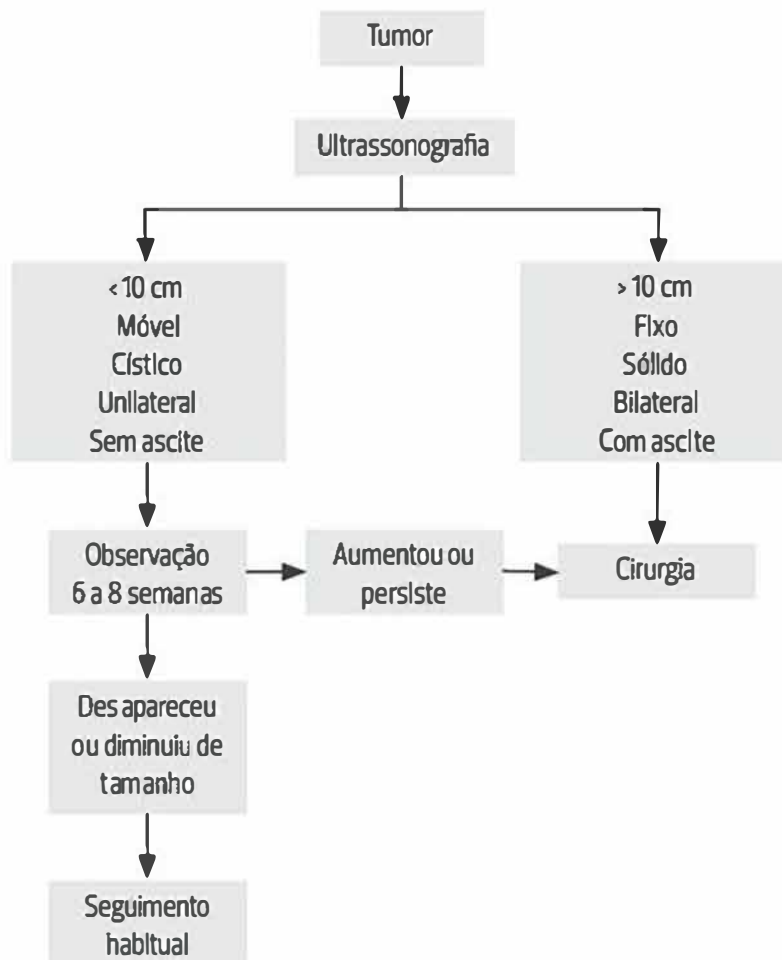


FIGURA 3 Tumor.

Fonte: McMeeking et al., 2012.<sup>2</sup>

O cisto unilocular na criança e na adolescente é quase sempre benigno e regride no tempo médio de 3 a 6 meses. Por isso, não se indica cirurgia, seja para ooforectomia ou para cistectomia. O risco de torção ovariana existe, o que torna necessários o controle rigoroso e seu estabelecimento para a família.

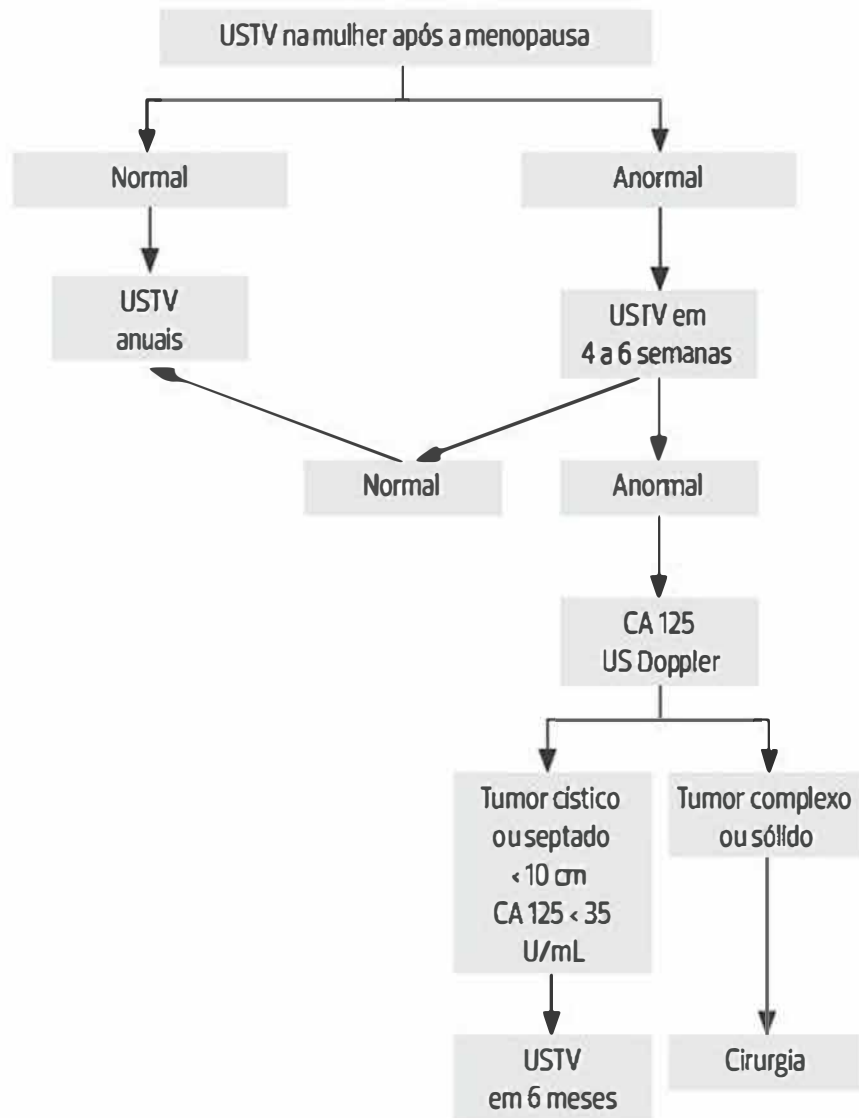
Estudos têm demonstrado que há cistos não funcionais que podem ser acompanhados sem cirurgia, como é o caso de detecção de cisto simples em mulheres na pós-menopausa. Os parâmetros para essa conduta são: o tamanho menor que 5 cm de diâmetro e o marcador CA 125 dentro dos parâmetros de normalidade. Nesse caso, o risco de malignidade é muito baixo e, muitos deles, terão resolução espontânea. Alguns pesquisadores aceitam manejo expectante com cistos de até 10 cm de diâmetro.<sup>10,17</sup> Caso a opção seja pelo acompanhamento, o exame ultrassonográfico e o teste CA 125 devem ser repetidos em intervalos entre 3 e 6 meses. No acompanhamento, a exploração cirúrgica é indicada se houver alteração da morfologia, aparecer complexidade ou aumentar tamanho do cisto, e se o teste com o CA 125 mostrar elevação além do valor considerado normal (35 UI/mL).<sup>23</sup>

No caso de achado de cisto simples na mulher após a menopausa, pode ser indicada a cirurgia quando houver história familiar de câncer de ovário. Tumor com imagem complexa requer investigação cirúrgica (Figura 4).

Ovários policísticos têm tratamento clínico. De preferência, será individualizado dentro de escolhas que atendam as necessidades fenotípicas e individuais da paciente.<sup>5</sup> A ressecção em cunha do ovário promove redução transitória dos níveis plasmáticos de androstenediona e diminuição mais prolongada dos níveis de testosterona, porém mínima. A eletrocauterização laparoscópica é alternativa à ressecção em cunha e pode ser indicada nos casos mais graves e que apresentam resistência ao citrato de clomifeno.<sup>7</sup>

A dor intensa com detecção de tumor ovariano pode levar à suspeita diagnóstica de torção ovariana ou de malignidade. A conduta em caso





**FIGURA 4** Tumor com imagem complexa.

Fonte: INT J Womens Health. 2014; 6: 25-33.

USTV: ultrassonografia transvaginal; US: ultrassonografia.

de torção, em qualquer idade, é sempre cirúrgica. Na cirurgia, a abordagem será a destorção do ovário,<sup>14</sup> principalmente nas pacientes jovens que pretendam manter possibilidade de gestação. Isso deve ser realizado mesmo no caso em que, aparentemente, o ovário estiver com aspecto de isquemia intensa. A conduta é melhor que a ooforectomia; o resultado costuma ser bastante satisfatório e é frequente a reconstituição da função ovariana, o que respalda a conduta.<sup>24</sup>

A ooforopexia para prevenir torção recorrente não tem eficácia comprovada. Aspiração de cisto assistida por ultrassom ou tomografia computadorizada não deve ser realizada se houver qualquer possibilidade de malignidade e não tem efetividade em médio prazo.

A maioria dos tumores benignos pode ser tratada com laparoscopia. Nos serviços que têm disponibilidade do equipamento, é realizada rotineiramente. Sempre que seja retirado cisto, tumor ou ovário, deve ser realizado o estudo histológico de congelação e parafina. Não há garantia absoluta do laudo negativo em cortes de congelação. Assim, no caso do estudo após a inclusão em parafina demonstrar malignidade, nova cirurgia será realizada.<sup>7</sup>

### **Considerações finais**

Tumores benignos de ovário ocorrem, com maior frequência, na mulher jovem em idade reprodutiva. O mais comum é apresentarem-se como cistos. No entanto, cistos são achados habituais em exames e a maioria é cisto funcional, que tem resolução espontânea e raramente é sintomática. Por isso, para a maioria dos cistos ovarianos, a conduta é expectante. Os parâmetros utilizados para intervenção em cistos ovarianos são: idade (após a menopausa), tamanho, persistência, evolução com crescimento, presença de sintomas agudos e intensos sugestivos de complicações.

Nem sempre é possível diferenciar cisto funcional de cistoadenomas. Por isso, há critérios a serem observados para intervenção, pois cistoadenomas não regredem, nem desaparecem.

Tumor sólido necessita de mais atenção e deve ser abordado por cirurgia.

A idade da mulher, seu desejo reprodutivo e as consequências da falência de produção hormonal devem sempre ser esclarecidas com a paciente, na tomada de decisões e na realização da cirurgia, quando for indicada.

A abordagem cirúrgica será preferencialmente por laparoscopia, contudo, a não disponibilidade de recurso, seja de equipamentos, seja de pessoal treinado, não deve ser impedimento para que o tratamento seja instituído e boas práticas sejam exercidas.

## Referências bibliográficas

1. Jha R, Karki S. Histological pattern of ovarian tumors and their age distribution. *Nepal Med Coll* 2008;10(2):81-5.
2. McMeeking DS, Mannel RS, Di Saia P. The adnexal mass. In: Di Saia P, Creasman W (eds.). *Clinical gynecologic oncology*. 8.ed. Elsevier Saunders, 2012. p.261-84.
3. Holt VI, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Risk of functional ovarian cysts: effects of smoking and marijuana use according to body mass index. *Am J Epidemiol* 2005;161(6):520-5.
4. Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts and premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception* 2002;66(3):153-7.
5. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):P1-29.
6. Kozłowski KI. Ovarian masses. *Adolesc Med* 1999;10(2):337-50.
7. Hillard PJA. Benign disease of the female reproductive tract. In: Berek JS (ed.). *Berek & Novak's gynecology*. 15.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins. 2012. p.383-420.

8. Servaes S, Zurakowski D, Laufer MR, Felms N, Chow JS. Sonographic findings of ovarian torsion in children. *Pediatr Radiol* 2007;37(5):446-51.
9. Schem CH, Bauerschiag DO, Meinhold-Heerlein, Fischer D, Friedrich M, Maass N. Benign and borderline tumors of the ovary. *Ther Umsch* 2007;64(7):369-74.
10. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *New Engl J Med* 2004;351:2519-29.
11. Joshi R, Dunalf A. Ovarian disorders of pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1995;24(1):153-69.
12. ACOG. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):201-14.
13. Lin J, Xu Y, Wang J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis of ovarian carcinoma. *Eur J Radiol* 2007;62(3):328-34.
14. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(7):1214-20.
15. Huchon C, Starac S, Fauconnier A. Adnexal torsion: a predictive score for pre-operative diagnosis. *Hum Reprod* 2010;25(9):2276-80.
16. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, Drop SL. Disorders of sex development: update on the genetic background, terminology and risk for the development of germ cell tumors. *World J Pediatr* 2009;5(2):93-102.
17. Valentin L, Ameye L, Franchi D, Guerriero S, Jurkovic D, Savelli L et al. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(1):80-9.
18. Cochrane update. Oral contraceptive for functional ovarian cysts. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):679-80.
19. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane database Syst Rev* 2014;4.
20. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane database Syst Rev* 2014.
21. Templeman CL, Fallat ME, Lam AM, Perlman SE, Hertweck SP, O'Connor DM. Managing mature cystic teratomas of the ovary. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55(12):738-45.
22. Kondo W, Bourdel N, Cotte B, Tran X, Botchorishvili R, Jardon K et al. Does prevention of intraperitoneal spillage when removing a dermoid cyst prevent granulomatous peritonitis? *Br J Obstet Gynecol* 2010;117(8):1027-30.

23. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(5):503-14.
24. Agarwal P, Agarwal P, Bagdi P, Balagopal S, Ramasundaram M, Paramaswamy B. Ovarian preservation in children for adnexal pathology, current trends in laparoscopic management and our experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014;19(2):65-9.

### Leitura suplementar

1. Oltmann SC, Garcia N, Barber R, Huang R, Hicks B, Fischer A. Can we preoperatively risk safety ovarian masses for malignancy? *J Pediatr Surg* 2010;45(1):130-4.

# 16 Endometriose

NEWTON EDUARDO BUSO

PAULO AYROZA RIBEIRO

HELIZABET SALOMÃO ABDALLA AYROZA RIBEIRO

KARINA TAFNER

CRISTIANO EDUARDO BUSO

## **Etiologia e diagnóstico**

A endometriose é talvez a afecção ginecológica mais estudada, mais enigmática e de etiologia ainda não totalmente esclarecida.

É clássico o trabalho de Sampson (1927), que introduziu o termo endometriose, atribuindo essa afecção à menstruação retrógrada e que suscita dúvidas até os dias atuais, gerando especulações sobre sua etiopatogenia.<sup>1,2</sup>

## **Conceito**

Endometriose é a presença de tecido endometrial (glândula e/ou estroma) fora de seu *habitat* normal, que é a cavidade endometrial uterina, e que tem função semelhante ao endométrio normalmente situado.<sup>3</sup>

A endometriose pélvica pode se manifestar, segundo Nisolle e Donnez (1997), de três formas distintas, que assim devem ser diagnosticadas e tratadas. Acredita-se, então, que endometriose peritoneal, endometriose ovariana e endometriose do septo retovaginal seriam mais que formas distin-

tas – entidades com mecanismos fisiopatológicos diversos. A endometriose do septo retovaginal tem, talvez, como melhor denominação, endometriose pélvica infiltrativa. A endometriose que interessa para este capítulo é a endometriose pélvica.<sup>1-3</sup>

### **Epidemiologia/prevalência**

Mesmo considerando ser uma afecção comum, existem dados científicos conflitantes e inconclusivos, pois depende da população estudada. Deve-se levar em conta que existem pacientes que não apresentam sintomatologia dolorosa e outras que não procuram o médico.

Estima-se que mulheres assintomáticas em idade reprodutiva apresentem diagnóstico de endometriose de 2 a 22%.<sup>4,5</sup>

A endometriose não ocorre antes da menarca, mas nota-se um aumento nos relatos em adolescentes, sendo muitos desses casos envolvendo anormalidades anatômicas causando obstrução do fluxo menstrual.<sup>4</sup>

Em mulheres investigando infertilidade ocorre em 21 a 50%; nas que se submeteram a ligadura tubária, de 20 a 40%. A prevalência entre as que investigam algia pélvica é de 15 a 60%; e em pacientes submetidas a histerectomia, entre 8,3 e 25%.<sup>5,6</sup>

Tendo em vista esses dados, a ideia é de que essa afecção seja muito mais comum do que se imagina, principalmente nos estádios iniciais; por isso, para se fazer o correto diagnóstico da endometriose, é necessário estar muito atento à queixa clínica da paciente.

Diversos estudos clínicos e experimentais demonstraram que os estrógenos são necessários para o desenvolvimento da endometriose, e por isso ela está associada ao período reprodutivo da mulher.

A doença não leva em conta etnia ou estado socioeconômico, embora alguns autores relatem a predominância na etnia negra e amarela.

Portanto, a endometriose é uma doença que acomete as mulheres na menacme, desaparecendo em geral após a menopausa, podendo surgir ou recidivar no climatério.<sup>6</sup>

### **Etiopatogenia**

Após quase um século da descrição de Sampson, a etiopatogenia da endometriose ainda não está totalmente esclarecida, apesar de inúmeras teorias terem sido propostas e de, talvez, elas até poderem interagir entre si.

Inúmeros estudos clínicos e laboratoriais sustentam a ideia de que a endometriose seja uma afecção estrógeno-dependente. A seguir serão abordadas algumas das teorias que tentam explicar o seu desenvolvimento na mulher.<sup>5,6</sup>

### **Teoria da menstruação retrógrada**

Proposta por Sampson em 1927, a teoria da menstruação retrógrada, também conhecida como teoria da implantação, propõe o desenvolvimento de implantes ectópicos a partir de pequenos fragmentos provenientes da cavidade endometrial que, por refluxo menstrual, ou seja, através das tubas uterinas, extravasam para a cavidade peritoneal e ali se fixam e se desenvolvem sob ação estrogênica e de progesterona.

A menstruação retrógrada pode ser observada por meio da laparoscopia ou da laparotomia em até 90% das vezes, quando realizadas no período menstrual, e é evidente com as tubas uterinas pervias, não indicando, no entanto, que todas essas mulheres desenvolvam a doença.

Acredita-se hoje ser este um dos meios de disseminação responsável pela formação da endometriose peritoneal pélvica, porque, sendo o peritônio constituído por uma camada unicelular, bem vascularizada e bastante sensível às ações hormonais que ali chegam, tanto pela circulação sanguínea como pelo líquido peritoneal, trata-se de um ótimo local de implantação celular.<sup>6-8</sup>



### Teoria metastática (linfática e/ou hematogênica)

A teoria metastática descrita por Halban em 1925 postula que, por via linfática ou hematogênica, as células endometriais poderiam alcançar locais a distância, como pulmões, linfonodos, músculos esqueléticos, espaços subaracnóides, rins e toda a cavidade peritoneal, desenvolvendo assim a endometriose.

### Teoria iatrogênica

O implante endometrial pode ser provocado iatrogenicamente em qualquer ato cirúrgico envolvendo a manipulação dos órgãos genitais da mulher, principalmente o útero.

Em pacientes submetidas a cirurgias como a miomectomia ou o parto cesáreo, o local da episiotomia pode apresentar focos de endometriose na parede abdominal, na cicatriz cirúrgica, no local da episiorrafia e a distância, mas esse fato é muitas vezes questionado.

### Teoria imunológica

Alguns autores demonstraram queda da imunidade celular para tecido endometrial, sugerindo que defeitos específicos imunológicos poderiam induzir o desenvolvimento da endometriose. Na prática, o que se observa é que as células endometriais, ao entrarem em contato com o peritônio, geralmente são removidas por um complexo mecanismo efetuado pelos leucócitos *killers*, *natural killers*, monócitos, etc. Havendo, portanto, qualquer defeito nos leucócitos, eles deixam de fagocitar as células xenotópicas, formando, então, a doença.

Procura-se, dessa forma, explicar por que a endometriose não acomete todas as pacientes com menstruação retrógrada, isto é, somente aquelas com problemas imunológicos.

Postula-se ainda a hipótese da participação autoimune na doença. Foi sugerido que o endométrio ectópico apresenta resposta imunológica após se

constatar depósito de complemento C3 e imunoglobulina IgG no endométrio tópico de pacientes com endometriose.

Acredita-se atualmente que as células endometriais transplantadas só conseguem se multiplicar em mulheres com defeitos intrínsecos na imunidade celular. Alterações funcionais em monócitos, macrófagos, células NK (*natural killer*), linfócitos T citotóxicos e linfócitos B facilitam a implantação de endométrio ectópico, assim como sua deficiente rejeição.<sup>6-8</sup>

### Fatores familiares – hereditariedade

Apesar de os estudos sugerirem fortemente uma relação familiar de hereditariedade, encontram-se grandes dificuldades na elaboração de trabalhos de pesquisa populacional para o diagnóstico da endometriose por causa das variáveis que podem afetar o resultado final, como fatores ambientais, idade, desejo reprodutivo, intervalo entre gestações, uso de contraceptivos, escolaridade, idade na tentativa da primeira gestação, alimentação, hábitos alimentares, prática esportiva, entre outros.

### Diagnóstico

A endometriose pode ser sintomática ou assintomática; pode ser suspeitada quando se apresenta infertilidade e quando se apresenta dismenorreia progressiva e dispareunia, situação que torna a endometriose altamente suspeita.

O diagnóstico deve considerar todos os aspectos propedêuticos, em especial a anamnese, o exame físico ginecológico detalhado e, posteriormente, a complementação com exames laboratoriais e radiológicos apropriados para a identificação da enfermidade em cada localização.

Pacientes assintomáticas podem apresentar endometriose em 6 a 40%, cujo diagnóstico pode ser feito no momento de laparoscopia, como para liga-

dura tubária. No entanto, mulheres portadoras de endometriose têm como principais sintomas a dismenorreia, a dor e a dispareunia.

O principal sintoma doloroso é a dismenorreia, que pode ser primária ou secundária. A dismenorreia secundária e a intensidade progressiva são características próprias dessa afecção. Outro sintoma doloroso é a dispareunia, que é profunda e em geral progressiva, muito comum nos estadiamentos mais graves, como em endometriose pélvica profunda e de septo retovaginal.

A dor pode também ter origens de outros órgãos afetados pela endometriose, como disúria, polaciúria, menúria, disquesia retal, enterorragia cíclica no período menstrual, dor à eliminação de *flatus* e dispareunia decorrentes de endometriose de septo retovaginal e pélvica profunda.

O exame ginecológico, realizado de preferência perto da data da menstruação, inicia-se com a inspeção da vulva, onde se podem observar focos, que também são visualizáveis em cicatrizes. No exame especular podem-se visualizar desde pequenos focos até endometriomas no colo uterino; não se deve esquecer de observar os fôrnices vaginais, principalmente o posterior.

O toque vaginal unidigital é usado para localizar com precisão o local da dor referida em queixas sugestivas de endometriose pélvica profunda e de septo retovaginal. O toque vaginal pode ser muito doloroso na região dos ligamentos uterossacrais, à mobilização uterina laterolateral e à tentativa de exame de anexos que, quando espessados, tornam o exame muito doloroso.

O anticorpo CA-125 é um marcador com valor questionável no diagnóstico da endometriose, em especial nas fases iniciais da afecção. Durante o tratamento hormonal ou no pós-operatório da terapia cirúrgica, observa-se o seu decréscimo. Em mulheres com quadro clínico sugestivo da doença, é bom coadjuvante para sugerir a presença da endometriose, principalmente em estádios III e IV.<sup>9-13</sup>

A ultrassonografia, em especial a realizada por via transvaginal, é útil para o diagnóstico e acompanhamento dos endometriomas ovarianos com cistos achocolatados e de lesões infiltrativas ou profundas. Estes dois últimos casos são diagnosticados com maior segurança por meio do exame ultrassonográfico transretal ou do exame transvaginal com protocolo específico para mapeamento de endometriose. A associação dos exames de ultrassonografia transretal e colonoscopia (ecoendoscopia baixa) veio em muito facilitar o diagnóstico de lesões pélvicas profundas com infiltração de reto e sigmoide, fornecendo melhor orientação cirúrgica.<sup>7</sup>

A ressonância magnética pélvica tem papel importante no diagnóstico da endometriose profunda e no diagnóstico diferencial dos endometriomas. Pode ser utilizada como exame principal e único no diagnóstico dessas lesões ou como método complementar à ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal.<sup>14,15</sup>

A laparoscopia diagnóstica foi considerada por muito tempo o método padrão-ouro para o diagnóstico da endometriose, pois além de permitir o diagnóstico das mais variadas lesões, aderências, teste de permeabilidade tubária e estadiamento da doença, permite a coleta de material e confirmação histológica da doença. No entanto, considerando a grande eficácia dos métodos de diagnóstico por imagem na detecção dos endometriomas e da endometriose profunda em especial, questiona-se o valor da videolaparoscopia exclusivamente diagnóstica.

A necessidade de uniformização de dados que serviriam para orientação cirúrgica e para prognóstico da doença fez com que inúmeras classificações aparecessem na literatura médica. Dentre todas, a mais utilizada é a da Sociedade Americana de Fertilidade, revisada em 1985 e em 1997, já sob o nome de American Society for Reproductive Medicine, que persiste até a presente data.<sup>10-12</sup>

### Tratamento e prevenção

Existem várias medicações e procedimentos cirúrgicos para o tratamento da endometriose. As indicações devem ser individualizadas, caso a caso, e a escolha do tratamento mais adequado é baseada em uma série de considerações, como a idade da paciente, o desejo de gravidez, a gravidade dos sintomas, os tipos e localização de lesões e o estágio da doença. Deve-se considerar ainda, na escolha do tratamento ideal, a existência e o tipo de tratamento realizado previamente. A repetição de tratamentos, clínicos ou cirúrgicos, deve sempre ser observada com cautela.<sup>9,12,16-18</sup>

O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas e promover ou preservar a fertilidade. Mais ainda, deve-se objetivar a melhora na qualidade de vida das pacientes. Para algumas delas, aliviar a dor pode ser suficiente, mas em outras situações deve-se empregar enfoque mais holístico e associar tratamentos que promovam efetivamente a qualidade de vida.

Assim, o alívio da dor e a promoção da fertilidade podem ser obtidos por meio de diversos tratamentos. Dentre as opções terapêuticas tradicionais, destacam-se o tratamento clínico (medicamentoso) e a terapia cirúrgica. A terapia combinada clinicocirúrgica é opção frequente nos estágios mais avançados e em mulheres inférteis.

Em geral, opta-se pela associação da terapia cirúrgica por meio da videolaparoscopia, complementada por terapia hormonal. Em algumas situações, a terapia hormonal pode ser utilizada isoladamente antes da investigação cirúrgica. Já nas pacientes desejosas de gestação e com quadro avançado de endometriose, a fertilização *in vitro* é uma opção a ser considerada.<sup>18,19</sup>

### Tratamento

O objetivo do tratamento é impedir a progressão da doença e aliviar os sintomas. Observa-se menor incidência de endometriose em mulheres que pra-

ticam exercícios aeróbicos e tabagismo, sendo este último não recomendável por questões óbvias.

O tratamento de endometriose depende de vários fatores: idade, sintomatologia dolorosa, extensão do processo, localização, tratamentos anteriores e desejo de engravidar.<sup>19,20</sup>

### Tratamento hormonal

Ao se optar pela terapia clínica, devem-se ter sempre claros os objetivos a serem alcançados: alívio da dor e melhora da qualidade de vida podem ser obtidos por meio de terapia anti-inflamatória associada ao controle do fluxo menstrual com contraceptivos hormonais. Acredita-se que aproximadamente 50% dos casos de endometriose em estádios iniciais possam evoluir com regressão espontânea da doença apenas com a conduta expectante ou com o uso de contraceptivos hormonais.

Em mulheres com quadro clínico mais sintomático e também naquelas com endometriose confirmada cirúrgica e histologicamente, dá-se preferência ao uso de medicações mais específicas e com resposta supressora da função ovariana mais intensa. As medicações habitualmente empregadas para esse fim são: progestógenos, danazol, gestrinona e análogos de GnRH.

O efeito dos fármacos sobre as lesões endometrióticas é variado, podendo agir de forma direta sobre o tecido ectópico, ou indiretamente por meio do bloqueio hipofisário, como no caso dos análogos de GnRH. Vale ressaltar que o objetivo da terapia clínica é reduzir a atividade estrogênica, promover a atrofia do tecido endometriótico, reduzir o processo inflamatório e consequentemente incrementar a qualidade de vida. Ressalta-se, no entanto, que, em algumas situações, a inativação temporária induzida pela terapia medicamentosa é seguida pela reativação dos focos após a suspensão da medicação.

O objetivo do tratamento hormonal é induzir atrofia ou decidualização do foco de endometriose, com estados de menopausa ou de pseudogestação, usando para isso os progestagênios e os androgênios. A endometriose aparece em condições especiais locais sob ação de estrógenos que proliferam tanto o endométrio ectópico quanto tópico.

No tratamento de dor pélvica crônica associada à endometriose, as várias medicações hormonais apresentam resposta similar.<sup>10,13,19,20</sup>

#### Progestagênios

Tradicionalmente, utilizava-se a medroxiprogesterona ou os derivados da nortestosterona (acetato de noretisterona e linestrenol) no tratamento da endometriose. Mais recentemente incorporou-se o dienogeste à lista de medicamentos disponíveis para o tratamento hormonal.

A dose de medroxiprogesterona a ser utilizada na forma de depósito é de 150 mg a cada 15 ou 30 dias durante 6 meses ou mais.

O dienogeste, utilizado de forma isolada e não associada a estrógenos, na dosagem de 2 mg/dia, é altamente eficaz no controle da dor induzida pela endometriose e na atrofia dos focos de endometriose inicial.

#### Anticoncepcionais orais (ACO)

O emprego de combinados estroprogestativos na terapia da endometriose baseia-se na premissa de que os componentes dessa composição, especialmente o estrógeno, diminuem a secreção hipofisária de FSH e LH, resultando na supressão da gametogênese e da esteroidogênese ovariana. Assim, estradiol e progesterona ovarianos são suprimidos.

O endométrio e o tecido endometriótico submetem-se no início a um estímulo e posteriormente, sob influência da progesterona, a uma pseudo-gravidez. O tratamento deve ser mantido por 8 a 9 meses.

### Gestrinona

Pode ser usada por via oral, 2,5 mg, duas a três vezes por semana, ou em dias alternados, quando apresentar sangramentos. Pela ação androgênica pode apresentar efeitos colaterais típicos, como acne, seborreia, aumento de peso, alteração da voz e aumento do clitóris.

### Danazol

É usado em doses de 400 a 800 mg/dia, provoca anovulação e, consequentemente, amenorreia.

A eficiência do tratamento depende de sua duração e do grau de supressão ovariana induzida pelo fármaco, que é refletida pelo nível de estradiol circulante.

Os efeitos colaterais são decorrência da ação androgênica e incluem aumento de peso, acne, dermatite seborreica e outros.

### Análogos do GnRH – GnRH-a

Os análogos de GnRH são bem tolerados no tratamento da endometriose quando comparados com outros tratamentos hormonais. Os efeitos colaterais mais comuns são relatados em função de um estado de hipoestrogenismo temporário. Os menores níveis de estrógeno circulante são obtidos entre o segundo e terceiro mês de tratamento.

O GnRH-a pode ser administrado por via subcutânea, intramuscular ou de aplicação intranasal. A goserelina é aplicada por via subcutânea – 3,6 mg/mês ou 10,8 mg/trimestral; o leuprolide e a triptorelina são aplicados por via intramuscular – 3,75 mg/mês; e a buserelina e a nafarelina são usadas por via intranasal diariamente.

O tratamento prolongado pode provocar os efeitos graves do hipoestrogenismo, como osteopenia, secura vaginal, depressão e fogachos. A densitometria óssea da coluna lombar e do fêmur auxilia no diagnóstico da osteopenia.



Para evitar esses efeitos, pode-se usar a terapia de adição (*add-back therapy*) com tibolona 1,25 a 2,5 mg/dia. Estrógenos conjugados 0,625 mg com acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg diariamente ou noretisterona 2 mg diariamente são outras formas de reposição hormonal, além do tratamento com bisfosfonatos.

### Tratamento cirúrgico

O inventário laparoscópico é tempo inicial do tratamento cirúrgico da endometriose. Esse tempo propicia, tanto para o médico como para a paciente, a oportunidade de avaliar a extensão da moléstia e os riscos e benefícios do tratamento cirúrgico, fato importante principalmente nas pacientes inférteis. Segundo alguns autores, nas portadoras de endometriose mínima ou leve associada à infertilidade, o tratamento expectante é tão efetivo quanto o tratamento cirúrgico.

O tratamento laparoscópico oferece uma série de vantagens sobre a laparotomia no que diz respeito ao trauma cirúrgico tecidual. A cavidade abdominal não é aberta e, dessa forma, o tecido não fica exposto ao meio ambiente e a corpos estranhos. Além dessas vantagens, a laparoscopia mostra as lesões endometrióticas de maneira mais evidente, especialmente as lesões localizadas abaixo dos ovários e as lesões profundas na escavação retouterina.<sup>20,21</sup>

### Técnica cirúrgica

Qualquer que seja o instrumental a ser utilizado, a técnica permanece a mesma. É fundamental na cirurgia videolaparoscópica a obtenção de campo cirúrgico amplo. Para isso, é indispensável o adequado preparo pré-operatório e a manutenção de pressão de insuflação de gás adequada. A paciente é orientada a realizar preparo intestinal pré-operatório com alimentação líquida sem resíduos e uso de laxante cerca de 24 horas antes do procedimento.

Em mulheres com suspeita de endometriose profunda, a avaliação pré-operatória deve ser completa, incluindo exame pélvico minucioso e diagnóstico por imagem específico direcionado para a detecção da endometriose profunda. A preparação intestinal adequada é indispensável para permitir o tratamento mais adequado em cada situação, mesmo naqueles que envolvem a manipulação intestinal. A investigação das vias urinárias, por meio da urografia excretora ou da uorressonância, é valiosa nos casos de lesão extensa, maior que 2 cm, por causa do risco de comprometimento ureteral.

Nos implantes profundos, com infiltração da reflexão vesicouterina invadindo a musculatura do detrusor, deve-se proceder à ressecção parcial da bexiga ou dissecação do nódulo e excisão no interior da musculatura do detrusor.

Nos casos de lesões profundas, com comprometimento do compartimento posterior (escavação retouterina, região retrocervical e ligamentos uterossacrais), o tratamento deve seguir critérios técnicos específicos. A ressecção de segmentos dos ligamentos uterossacrais é procedimento recomendado nos casos de nódulos endometrióticos acometendo essas estruturas. Visando a reduzir a morbidade associada a esses procedimentos, em especial no que se refere às disfunções de reto, da bexiga e da sexualidade, atenção especial deve ser dada à identificação e preservação da inervação simpática adjacente a essas estruturas.<sup>14,15,20,21</sup>

A abertura da vagina é um procedimento que por vezes deve ser realizado. Em 20% das mulheres, especialmente aquelas com endometriose do septo retovaginal, isto é, lesão tipo III na classificação de Koninckx, a excisão deve ser realizada incluindo o fórnice posterior da vagina.<sup>20</sup>

O tratamento das lesões peritoneais é realizado pela destruição ou excisão dos implantes endometrióticos. Como já se salientou anteriormente, a cirurgia laparoscópica é o tratamento de escolha para a endometriose pélvica. As lesões superficiais, com profundidade de invasão menor que 2 mm do

peritônio, podem ser tratadas com o emprego da eletrocoagulação, da termo-coagulação ou da vaporização a *laser*. As chamadas lesões intermediárias, com invasão de 2 a 5 mm, e as profundas, com mais de 5 mm, devem ser excisadas. Os implantes são excisados utilizando-se a eletrocirurgia monopolar ou bipolar, a tesoura mecânica, o bisturi ultrassônico ou o *laser* de CO<sub>2</sub>.

O tratamento de escolha para a endometriose ovariana cística (endometrioma) é a exérese da cápsula do cisto. A técnica da fenestração com coagulação, ou vaporização a *laser* da cápsula do endometrioma, é opção reservada a situações especiais: endometriomas pequenos (menores que 2 a 3 cm) ou grandes cistos com diâmetro superior a 7 cm.

A terapêutica cirúrgica pode ser conservadora ou radical. No primeiro caso, o objetivo é retirar a maior quantidade de tecido endometriótico possível, preservando, ao máximo, a integridade ovariana e reprodutiva. Essa é a opção adotada habitualmente, pois grande parte das pacientes encontra-se em idade reprodutiva e deseja preservar a fertilidade.

A opção cirúrgica radical deve ser empregada somente em pacientes com prole formada e não desejosas de novas gestações, naquelas em que a função ovariana já se esgotou, ou ainda nos casos de recidivas sucessivas da moléstia após tratamentos cirúrgicos conservadores. Mesmo assim, a escolha por essa conduta reserva-se aos casos recorrentes ou refratários com persistência dos sintomas após tratamentos clínicos e cirúrgicos. A conduta baseia-se na realização de histerectomia total, com ou sem anexectomia bilateral, associadas à erradicação dos focos endometrióticos. É imprescindível salientar que a cirurgia radical sem a remoção por completo dos focos de endometriose é considerada tratamento incompleto com elevado risco de recidiva da enfermidade.

Os procedimentos cirúrgicos citados podem ser realizados com sucesso pela via laparoscópica, pois essa opção é equivalente ou melhor que a tera-

pia medicamentosa isolada, a terapia cirúrgica laparotômica ou a conduta expectante. A laparoscopia oferece uma série de vantagens com relação à laparotomia: menor estresse cirúrgico sem grandes incisões abdominais, menor tempo de internação, recuperação mais rápida e retorno precoce às atividades normais.

O tratamento laparoscópico da endometriose pélvica pode ser associado ao tratamento medicamentoso. A proposta de um tratamento combinado visa a melhorar o sucesso do tratamento ou a facilitar um procedimento cirúrgico.

O tratamento clínico pré-operatório tem a vantagem de diminuir a vascularização da pelve, gerando menor sangramento durante a cirurgia e redução do volume de tecido endometriótico, possibilitando a programação cirúrgica.

Dentre as desvantagens dessa conduta, deve-se salientar, além da mudança do aspecto do implante endometriótico, o custo da medicação, os efeitos colaterais do bloqueio hormonal e o atraso no diagnóstico definitivo e na tentativa de gravidez.

Em nosso serviço, os recursos medicamentosos são guardados para a etapa pós-operatória, buscando oferecer os benefícios dessa terapia adjuvante. O emprego pré-operatório fica restrito aos casos de grandes massas pélvicas, com comprometimento intestinal e dos ureteres, nos quais a redução do tumor diminui a morbidade e permite a realização da cirurgia completa.

O tratamento clínico pós-operatório deve ser considerado sempre que não houver a retirada ou a destruição completa da doença ou em casos de sintomatologia dolorosa recorrente. Se a excisão da endometriose for completa, a terapia medicamentosa é questionável. Deve-se lembrar, no entanto, que, mesmo com a utilização das modernas microcâmeras, a certeza da excisão completa das lesões é muito difícil.<sup>20,21</sup>

### Prevenção

O seguimento ou acompanhamento pós-operatório das mulheres tratadas de endometriose é clínico e deve considerar o quadro clínico e o desejo reprodutivo da paciente.

Em casos de infertilidade, a endometriose pode causar dano anatômico importante com o envolvimento das tubas, justificando-se o *second-look* para restauração anatômica das estruturas pélvicas.

Nos casos de algia pélvica com a presença de endometriose profunda, em que na primeira laparoscopia houve suspeita de lesão residual, com persistência do quadro doloroso após tratamento clínico, o *second-look* se impõe para sua retirada.<sup>19,20</sup>

### Endometriose e infertilidade

Além do quadro algico, outra condição igualmente severa pode afetar mulheres portadoras de endometriose: a infertilidade.

Ainda que os mecanismos responsáveis não estejam esclarecidos, mulheres com endometriose apresentam menor fecundabilidade em relação a não portadoras.<sup>22</sup> Distorções graves da anatomia tubo-ovariana oferecem uma clara relação de causa e efeito, porém outras hipóteses são aventadas, como disfunções ovulatórias,<sup>23</sup> alterações da foliculogênese,<sup>24</sup> fagocitose espermática,<sup>25</sup> defeitos da fase lútea,<sup>26</sup> alterações da motilidade tubárea e disfunções do oviduto,<sup>27</sup> alteração da função peritoneal<sup>28,29</sup> e alterações na implantação.<sup>30</sup> Autores mostraram, ainda, evidências de diminuição progressiva da reserva ovariana independentemente da idade, em mulheres com endometriose.<sup>31,32</sup>

### Tratamento hormonal

O tratamento hormonal, anteriormente citado, não mostra resultados satisfatórios quando o objetivo é a restauração da fertilidade. Revisão sistemáti-

ca publicada na Cochrane Library, comparando tratamento medicamentoso com placebo ou não tratamento, não sustenta o bloqueio da atividade ovariana (com análogos agonistas do GnRH, anticoncepcionais hormonais orais ou danazol) como única terapêutica com o intuito de melhorar o prognóstico reprodutivo das pacientes.<sup>33</sup>

O tratamento hormonal adjuvante após a cirurgia tampouco aumenta as chances de gestação espontânea.<sup>34</sup>

### Tratamento cirúrgico

Em mulheres que apresentam endometriose nos estágios I ou II (AFS/ASRM),<sup>35</sup> a realização de laparoscopia operatória aumenta as chances de gestação espontânea em relação à laparoscopia diagnóstica.<sup>36,37</sup> Ainda assim, a cirurgia como único tratamento para esses casos não tem benefícios claramente demonstrados.<sup>38</sup>

Já em pacientes com endometriose nos estágios III e IV (AFS/ASRM),<sup>35</sup> a laparoscopia operatória deve ser considerada sobre o tratamento expectante.<sup>39,40</sup>

A exérese dos endometriomas aumenta as chances de gestação espontânea em relação à drenagem e à coagulação.<sup>41</sup> No entanto, a indicação da cirurgia deve ser cuidadosa: as mulheres submetidas a cistectomia devem ser orientadas em relação à diminuição de reserva ovariana e à possibilidade de ooforectomia, principalmente em pacientes com cirurgia ovariana prévia.<sup>42</sup> A criopreservação de ovócitos deve ser considerada nos casos mais graves.<sup>43</sup>

### Técnicas de reprodução assistida (TRA)

Em pacientes com endometriose no estágio I ou II (AFS/ASRM),<sup>35</sup> técnicas de baixa complexidade como a inseminação intrauterina com estimulação ovariana parecem trazer benefícios em relação ao tratamento expectante, tanto em pacientes que realizaram cirurgia como naquelas que não realizaram.<sup>44-46</sup>

A fertilização *in vitro* (FIV) tem sido indicada com cada vez mais frequência em casos de endometriose nos estágios III ou IV ou nos casos refratários aos tratamentos de baixa complexidade, em substituição ou em conjunto com o tratamento cirúrgico. Dados do registro norte-americano de 2013 mostram que as taxas de nascimento pós-FIV em mulheres com diagnóstico de endometriose e menos de 35 anos (41,9%) não são inferiores à taxa média de todos os diagnósticos (40,1%).<sup>47</sup>

Em pacientes submetidas a FIV, o tratamento hormonal (bloqueio hipofisário) prévio durante o período de 3 a 6 meses pode melhorar os resultados.<sup>48</sup>

A exérese de endometriomas de mais de 3 cm, previamente ao tratamento de FIV, não parece melhorar as taxas de gestação e deve apenas ser considerada em casos de dor associada à infertilidade.<sup>41,49,50</sup>

## Prevenção

No que tange à prevenção da infertilidade causada pela endometriose, há pouca informação na literatura. Segundo estudo de Vercellini, não está claro se o uso de anticoncepcionais orais pode prevenir o aparecimento da doença.<sup>51</sup>

Em casos de doença agressiva e risco de diminuição de reserva ovariana, a vitrificação de ovócitos pode ser uma maneira de preservar a fertilidade futura das pacientes, ainda que não existam estudos para recomendar sua aplicação rotineira.<sup>43</sup>

O mesmo cuidado dever ser tomado em relação às pacientes portadoras de endometriomas ovarianos, independentemente do tamanho, pois a cirurgia, seja por qualquer abordagem, compromete a reserva ovariana, principalmente em recidivas, impondo-se o oferecimento às pacientes da vitrificação de oócitos prévia à cirurgia. Sob a ótica de Gizzo et al., o comprometimento ovariano nas cirurgias ainda é um dilema não solucionado.<sup>52</sup>

Hamdan et al.,<sup>53</sup> em revisão sistemática e metáanálise, mostraram que mulheres com endometriomas submetidas à FIV/ICSI têm resultados reprodutivos semelhantes, independentemente da presença do endometrioma. Consideram que a redução da reserva ovariana não pode ser atribuída somente à cirurgia, mas também à presença do endometrioma, e ressaltam que os tratamentos nesses casos têm que ser individualizados.

### Referências bibliográficas

1. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fert Steril* 1997; 68:585-95.
2. Murphy AA. Clinical aspects of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955:1-10.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Good Medical Practice. Clinical Green Top Guideline. The investigation and management of endometriosis. 2002.
4. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9(3):125-8.
5. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955:11-22.
6. Writz CA, Burns WN. Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship? *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53:2-11.
7. Ribeiro PAAG, Almolda-Prado RA, Aoki T, Donadio N, Ferreira TA, Gagliardi AMM et al. The echo-logic for deep pelvic endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9(3):S74.
8. Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154.
9. Chapron C, Jacob S, Dubulsson JB, Vieira M, Liaras E, Fauconnier A. Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:349-351.
10. Kauppila A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:324.



11. Abrao MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82(1):31-40.
12. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003; 18(4):756-9.
13. Kamergorodsky G, Ribeiro PA, Galvão MA, Abrão MS, Donadio N, Lemos NL et al. Histologic classification of specimens from women affected by superficial endometriosis, deeply infiltrating endometriosis, and ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2009; 92(6):2074-7.
14. Abrao MS, Gonçalves MOC, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22(12):3092-7.
15. Ribeiro PA, Rodrigues FC, Kehdi IP, Rossini L, Abdalla HS, Donadio N et al. Laparoscopic resection of intestinal endometriosis: a 5-year experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13(5):442-6.
16. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(7):1993-8.
17. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006; 21(7):1839-45.
18. Ribeiro HS, Ribeiro PA, Rossini L, Rodrigues FC, Donadio N, Aoki T. Double-contrast barium enema and transrectal endoscopic ultrasonography in the diagnosis of intestinal deeply infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15(3):315-20.
19. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Berlanda N, Barbara G, Fedele L. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? *Hum Reprod* 2009; 24(10):2504-14.
20. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012; 98(3):564-71.
21. Ribeiro PA, Sekula VG, Abdalla-Ribeiro HS, Rodrigues FC, Aoki T, Aldrighi JM. Impact of laparoscopic colorectal segment resection on quality of life in women with deep endometriosis: one year follow-up. *Qual Life Res.* 2014; 23(2):639-43.

22. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59(5):963-70.
23. Dmowski W, Radwanska E, Blnor Z, Rana N. Mild endometriosis and ovulatory dysfunction: effect of danazol treatment on success of ovulation induction. *Fertil Steril* 1986; 46:784-9.
24. Tummon IS, MacLIn VM, Radwanska E, Blnor Z, Dmowski WP. Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1988; 50:716-20.
25. Soldati G, Piffaretti-Yanez A, Campana A, Marchini M, Luerti M, Balema M. Effect of peritoneal fluid on sperm motility and velocity distribution using objective measurements. *Fertil Steril* 1989; 52:113-9.
26. Grant A. Additional sterility factors in endometriosis. *Fertil Steril* 1966; 17:514-9.
27. Croxatto HB, Ortiz ME, Gulloff E, Ibarra A, Salvatierra AM, Croxatto HD et al. Effect of 15(S)-15-methyl prostaglandin F<sub>2</sub>alpha on human oviductal motility and ovum transport. *Fertil Steril* 1978; 30:408-14.
28. Bedaiwy MA, Fakone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17(2):426-31.
29. Plazzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54(2):82-7.
30. Lessey BA, Castelbaum AI, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2):643-9.
31. Dokras A, Habana A, Giraldo J, Jones E. Secretion of Inhibin B during ovarian stimulation is decreased in infertile woman with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 71:35-40.
32. Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, Kemman E, Selfer DB. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 2001; 46:7-10.
33. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD000155.
34. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD003678.
35. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67(5):817-21.

36. Nowroozi K, Chase JS, Check JH, Wu CH. The Importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. *Int J Fertil* 1987; 32(6):442-4.
37. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD001398.
38. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and Infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98(3):591-8.
39. Nezhat C, Winer WK, Cooper JD, Nezhat F, Nezhat C. Endoscopic infertility surgery. *J Reprod Med* 1989; 34(2):127-34.
40. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguali R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(5):1303-10.
41. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD004992.
42. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29(3):400-12.
43. Dahhan T, Dancet EA, Miedema DV, van der Veen F, Goddijn M. Reproductive choices and outcomes after freezing oocytes for medical reasons: a follow-up study. *Hum Reprod* 2014; 29(9):1925-30.
44. Tummou IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68(1):8-12.
45. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; 82(5):780-6.
46. Werbrueck E, Splenssens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006; 86(3):566-71.
47. Society for Assisted Reproductive Technology; American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States 2013. Resultados gerados no registro da Society for Assisted Reproductive Technology. Disponível em: [www.sart.org](http://www.sart.org); acessado em 20 de setembro de 2015.

48. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD004635.
49. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001; 76(4):662-5.
50. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11):CD008571.
51. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17(2):159-70.
52. Glizzo S, Vitagliano A, Noventa M, Litta P, Saccardi C, Quaranta M. Surgery, endometriosis-related infertility and negative impact on ovarian reserve: "Which came first, the hen or the egg?" An unresolved dilemma. *Arch Gynecol Obstet* 2015. [Epub ahead of print]
53. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2015. [Epub ahead of print]

# 17

## Tumores benignos da mama

GIL FACINA

ANDREI ALVES DE QUEIROZ

### **Introdução**

As doenças benignas da mama incluem todas as condições não malignas e classicamente não aumentam o risco para malignidade. São condições que levam à consulta ginecológica em razão da apresentação clínica variável e da ansiedade da paciente a respeito da possibilidade de malignidade.

Os tumores benignos de mama são responsáveis por boa parte das queixas no ambulatório de mastologia, representando até 31% dos casos referenciados ao ambulatório de especialidade do SUS.<sup>1</sup> Os dados epidemiológicos não são precisos, pois muitos pacientes permanecem assintomáticas e não realizam biópsia que confirme a histologia da lesão. Quando sintomáticas, a queixa mais comum é a de nódulo palpável e, se assintomáticas, frequentemente procuram o mastologista por achado em exame de imagem.<sup>2</sup> Menos comum são as pacientes que já são encaminhadas com diagnóstico histopatológico decorrente de achado incidental em peça cirúrgica (p.ex. cirurgia plástica), procurando esclarecimentos sobre os riscos e a conduta adicional.

Quando a paciente procurar atendimento por lesão palpável, o médico deve realizar a anamnese a fim de identificar fatores de risco para câncer de mama, seguido da propedêutica mamária para caracterizar o nódulo. As principais diferenças entre nódulos de característica benigna e suspeitos de malignidade estão descritas na Tabela 1.

TABELA 1 Características palpatórias dos nódulos benignos e malignos

Característica	Benigno	Maligno
Consistência	Fibroelástica	Endurecida
Limites	Regulares	Irregulares
Mobilidade	Móvel	Pouco móvel ou fixo

Após a confirmação do achado no exame físico, deve-se correlacioná-lo com exames de imagem. Para pacientes abaixo de 30 anos, é preconizada a ultrassonografia (US) e, nas pacientes acima dos 40 anos de idade, deve-se realizar mamografia, seguida de US na maioria dos casos. Nas pacientes de 30 a 39 anos, pode ser feita mamografia e/ou US a critério do médico-assistente.<sup>3</sup> Os achados radiológicos podem, assim como a palpação, sugerir benignidade ou malignidade, e as principais características estão descritas na Tabela 2. A Figura 1 representa um nódulo de características benignas identificado em estudo ultrassonográfico.

TABELA 2 Diferenças radiológicas entre nódulos benignos e malignos

Característica	Benigno	Maligno
Forma	Ovalada ou lobulada	Irregular
Orientação à ultrassonografia (maior eixo da lesão)	Paralela à pele	Indiferente ou perpendicular à pele

(continua)

TABELA 2 Diferenças radiológicas entre nódulos benignos e malignos (continuação)

Característica	Benigno	Maligno
Margens	Bem delimitadas (circunscritas)	Mal definidas ou espiculadas
Efeito acústico posterior (à ultrassonografia)	Reforço acústico posterior	Sombra acústica posterior
Classificação BI-RADS	2 ou 3	4 ou 5

As pacientes com nódulos com características benignas devem, em sua maioria, ser acompanhadas com exames de imagem a cada 6 meses, sem a necessidade de investigação cito/histológica.<sup>4</sup> Em alguns casos, porém, recomenda-se biópsia. As principais indicações para esse procedimento em tumores de característica benigna estão descritas na Tabela 3.



FIGURA 1 Nódulo com características benignas identificado em exame de ultrassonografia.

TABELA 3    Indicações de biópsia em nódulos provavelmente benignos

Situações em que se recomenda a biópsia de nódulos com característica provavelmente benigna (categoria BI-RADS 3)
Idade: Identificação após 35 anos de idade
Alto risco familiar para câncer de mama
Impossibilidade de acompanhamento semestral
Desejo de uso de terapia hormonal
Planejamento de gravidez
Cancerofobia
Pré-operatório de cirurgia estética da mama

Apesar do constante receio das pacientes de serem portadoras de neoplasia maligna, a maior parte dos tumores benignos não representa risco, e as condutas são diferentes para cada patologia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os tumores benignos em subgrupos, conforme a histologia.<sup>5</sup> Os mais comuns serão discutidos neste capítulo.

**Tumores fibroepiteliais**

Os tumores fibroepiteliais representam a maior parte dos tumores benignos. Apresentam-se clinicamente como nódulos e, histologicamente, são formados pelos tecidos epitelial e estromal. Os fibroadenomas e os tumores filoides são os principais representantes desta categoria. No entanto, eles apresentam diferenças clínicas importantes.

**Fibroadenoma**

Fibroadenoma é o tumor benigno mais comum da mama e ocorre tipicamente em mulheres com idade inferior a 30 anos. Representa cerca de 35%



dos casos de nódulos com característica benigna. É tumor misto originado no lóbulo mamário, ou seja, apresenta componentes epitelial e estromal.<sup>6</sup>

#### Características clínicas

Apresenta-se como nódulo circunscrito de consistência fibroelástica, regular, com superfície lisa ou lobulada, móvel e indolor. Geralmente, são tumores únicos, porém em cerca de 15% dos casos encontram-se lesões múltiplas e são tumores bilaterais em 10% das vezes. Pode crescer rapidamente sob influência hormonal, como durante a gravidez. Define-se como fibroadenoma gigante aquele > 5 cm. O fibroadenoma não eleva o risco para câncer de mama e raramente há carcinoma *in situ* ou invasivo dentro dele. Critérios para excisão incluem tamanho > 2 a 3 cm, tumor sintomático e alterações em estudo ultrassonográfico, como bordas irregulares e vascularização aumentada.<sup>4,5,7</sup> Situações especiais podem corroborar a indicação cirúrgica, dentre estas pode-se destacar idade maior que 35 anos, alto risco familiar e cancerofobia.

#### Características radiológicas

O fibroadenoma pode ser detectado por exame de mamografia, US e ressonância magnética. A US mostra tumor ovalado, bem definido, com margens delimitadas com ecos internos fracos e homogêneos (hipoecogênico). Geralmente, sua orientação é paralela à pele. Se o nódulo for redondo ou não paralelo à pele, é considerado suspeito e deve ser biopsiado.<sup>4,6,7</sup> Na ressonância magnética, o fibroadenoma apresenta realce lento e progressivo.

#### Características patológicas

Apesar do quadro clínico sugestivo, o diagnóstico definitivo é feito apenas com análise citológica ou histopatológica do nódulo, que pode ser realizada por:

- punção aspirativa por agulha fina (PAAF);
- biópsia de fragmento por agulha grossa (*core biopsy*);
- biópsia assistida a vácuo (mamotomia);
- biópsia incisional;
- biópsia excisional.

### Tratamento

O fibroadenoma é uma lesão benigna e que não apresenta risco aumentado para câncer de mama. Assim, o acompanhamento clínico é a conduta mais comum, principalmente em tumores menores. A exérese é recomendada em casos em que o nódulo traz desconforto à paciente, principalmente se ele atingir dimensões > 3 cm. Quando a cirurgia é indicada, deve-se remover o tumor sem tecido adjacente. Por tratar-se de neoplasia não infiltrativa, usualmente a cirurgia não causa deformidade mamária.

A crioablação surge como alternativa para a ressecção cirúrgica.<sup>8</sup> Deve haver concordância diagnóstica tripla (exame clínico, ultrassonográfico e cito-histopatológico) para a paciente ser candidata a essa forma de tratamento. Trata-se de método percutâneo, que destrói o tumor por meio de congelamento. Essa técnica requer treinamento e equipamento específico. O fibroadenoma tende a involuir após a menopausa.<sup>5</sup>

Em situações em que há crescimento contínuo ou presença de nódulo identificado em idade não usual (após os 35 anos de idade) ou ainda em casos de cancerofobia, opta-se pela excisão do tumor.<sup>4,6,7</sup>

### Tumor filolde

Tumor fibroepitelial raro, representando de 0,3 a 0,9% dos tumores de mama, porém é um importante diagnóstico diferencial dos fibroadenomas.<sup>9</sup>

Características clínicas

Apesar de se tratar de um tumor fibroepitelial benigno, apresenta diferenças importantes de um fibroadenoma simples. Geralmente, manifesta-se entre 40 e 50 anos e pode ter crescimento contínuo e rápido.<sup>4-6</sup> Ao exame físico, o nódulo é móvel e fibroelástico, podendo apresentar-se lobulado. O nódulo de grande volume pode causar isquemia da pele, seguido de necrose e ulceração.<sup>5</sup> Casos de tumor filoides múltiplos são raros. As diferenças entre os fibroadenomas e os tumores filoides estão resumidas na Tabela 4.

TABELA 4 Diferenças entre fibroadenomas e tumor filóide

Característica	Fibroadenoma	Filóide
Idade	Abaixo dos 30 anos	Entre 40 e 50 anos
Incidência	Comum	Raro (0,3% dos tumores de mama)
Tamanho	Estabilizam com menos de 3 cm	Crescimento contínuo
Lesões múltiplas	Em até 20%	Raro
Recidiva após exérese	Não	Comum, principalmente se excisado sem margem de segurança

Diferentemente do fibroadenoma, o tumor filóide pode apresentar formas benignas, intermediárias e malignas, com metastatização por via hemática.

Características radiológicas

Apresenta grande semelhança com o fibroadenoma, pois se trata de nódulo com margens circunscritas, de forma ovalada ou lobulada. À US, apresenta orientação paralela à pele e pode evidenciar áreas císticas no seu interior decorrentes de necrose tecidual secundária ao crescimento rápido.<sup>4,7,9</sup>

### Características patológicas

O tumor filóide (principalmente o benigno) assemelha-se ao fibroadenoma, sendo difícil a diferenciação em material de biópsia de fragmento ou na citologia. Dessa maneira, sempre que houver suspeita de tumor filóide pelas características clínicas, o patologista deve ser informado. O diagnóstico final é feito com a exérese do nódulo.<sup>5,9</sup> A característica anatomopatológica mais importante é a hiper celularidade do estroma, que também é importante para auxiliar na distinção das diferentes variantes.

### Tratamento

A exérese com margem de segurança é o tratamento-padrão para o tumor filóide. Nos tumores volumosos, a mastectomia está indicada. É fundamental a exérese com margens de segurança entre 1 e 2 cm, pois a margem cirúrgica comprometida pelo tumor é a principal causa de recidiva.<sup>4,9</sup> Em casos de tumor filóide maligno, a abordagem axilar é desnecessária, pois a principal via de metastatização é a hemática.

### Hamartoma

O hamartoma é um tumor benigno caracterizado como massa encapsulada, com os componentes do tecido mamário normal. Ocorre principalmente na 5ª década de vida, porém pode ser encontrado em todas as idades. Os achados em exames de imagem são bastante característicos, apresentando nódulo de conteúdo heterogêneo com densidade (na mamografia) e ecogenicidade (na US) semelhantes às do tecido mamário normal. Sua apresentação é variável segundo a idade e o tamanho. Não é recomendada biópsia nem exérese de lesões sugestivas de hamartoma.<sup>5</sup>

### **Proliferações epiteliais benignas**

#### **Adenose e adenose esclerosante**

Estas lesões costumam ser achados microscópicos incidentais, algumas vezes identificados pela mamografia. Podem manifestar-se por calcificações. A adenose esclerosante apresenta um pequeno aumento de risco para câncer de mama. Apesar desse risco, a setorectomia (exérese ampliada do local da biópsia) não é recomendada.<sup>5</sup>

#### **Lesão esclerosante complexa e cicatriz radiada**

Apesar de benignas, essas duas lesões apresentam características que mimetizam carcinoma invasivo da mama. Raramente, são capazes de formar lesão palpável, mas no exame de imagem apresentam-se como distorção ou ainda como pequeno nódulo com margens espiculadas. Essas lesões já foram consideradas pré-malignas, entretanto os dados atuais contradizem essa afirmação. No entanto, elas podem representar aumento de risco para câncer de mama. Em alguns casos é identificado o carcinoma invasivo em associação com essas lesões. Sendo assim, quando o diagnóstico ocorre na biópsia de fragmento, recomenda-se a excisão completa da lesão a fim de descartar carcinoma associado.<sup>5</sup>

#### **Adenomas**

O adenoma pode ser tubular, lactacional, apócrino, ductal ou pleomórfico, dependendo do tipo de proliferação que ocorre. O quadro clínico, o padrão radiológico e a conduta assemelham-se aos encontrados no fibroadenoma.<sup>5</sup>

**Tumores mesenquimais**

Os tumores benignos mesenquimais são neoplasias compostas principalmente por células mesenquimais, semelhantes aos que ocorrem nos tecidos moles e na pele. Alguns, no entanto, ocorrem predominantemente na mama.

**Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH)**

Geralmente, é achado incidental, presente em até 23% das biópsias.<sup>10</sup> É uma proliferação de miofibroblastos estromais. Ocorre principalmente na pré-menopausa, como resultado de um desequilíbrio hormonal, mas pode manifestar-se em qualquer idade ou sexo, sendo que, em homens, o PASH é identificado em 24 a 47% dos casos de ginecomastia.<sup>10</sup> Pode manifestar-se como nódulo, principalmente em mulheres na pós-menopausa que fazem terapia hormonal.<sup>5</sup> Dados sugerem que não existe risco de malignização e a exérese não é necessária, sendo recomendada apenas em alguns casos, dependendo do volume, dos sintomas ou da cancerofobia.

**Lipoma**

Tumor benigno composto por adipócitos maduros sem atipia. Clinicamente são semelhantes aos lipomas em outras partes do corpo e não apresentam dificuldades para o diagnóstico. Não estão relacionados com câncer de mama, e a exérese não é necessária.

**Lesões papilíferas – papiloma Intraductal**

É uma lesão do epitélio do ducto mamário. Pode medir desde poucos milímetros até vários centímetros. É a doença mamária benigna com maior controvérsia em relação ao tratamento.

### Características clínicas

O papiloma pode ser central ou periférico. O central apresenta-se como lesão localizada no ducto principal, geralmente na região retroareolar. O quadro clínico característico é o fluxo papilar sanguinolento, porém pode ser assintomático em até 62,6% dos casos.<sup>11</sup> Em alguns casos, é possível identificar nódulo palpável. O papiloma periférico costuma ocorrer em ductos periféricos e menos frequentemente apresentam achados clínicos.

### Características radiológicas

Na mamografia, pode-se identificar um nódulo ou ducto dilatado na região retroareolar. À US, a imagem notada pode corresponder a cisto complexo, nódulo hipoeicoico ou ducto dilatado com projeção sólida no interior.

### Características patológicas

O papiloma é uma estrutura arborescente caracterizada por um eixo fibrovascular que é recoberto por uma camada de células epiteliais e mioepiteliais. Pode apresentar células atípicas, sendo que, nesse caso, existe elevação no risco de câncer de mama subsequente.<sup>5</sup>

### Tratamento

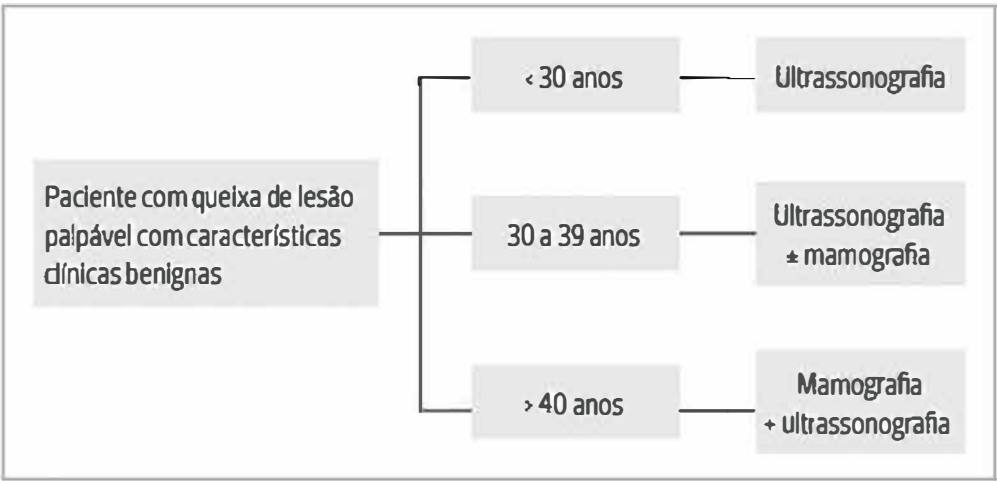
O papiloma intraductal não é uma lesão maligna, porém existe aumento de risco de desenvolvimento de câncer de mama. Dados clássicos sugerem aumento de 2 a 3 vezes em lesões sem atipia, porém Moon et al. observaram um risco relativo de 4,8 vezes no período de 4 anos.<sup>12</sup> O aumento do risco em pacientes com lesões com atipia é de até 7 vezes.<sup>5,12</sup>

A maior controvérsia está relacionada à exérese completa quando o papiloma sem atipia é diagnosticado em biópsia de fragmento, em razão do

risco de subdiagnóstico. Alguns autores defendem que a exérese não é necessária, pois as taxas de subdiagnóstico seriam pequenas,<sup>13</sup> enquanto outros são enfáticos em defender a excisão.<sup>11,14,15</sup> Bianchi, em sua revisão sobre papilomas, identificou 54 séries de casos nos últimos 15 anos, em um total de 3.032 lesões, com média de subestimação de 7,6%, variando de 0 a 29%. Nessa revisão, 57% dos estudos recomendaram excisão cirúrgica de toda a lesão em decorrência do risco de subdiagnóstico, enquanto 28% defenderam o acompanhamento clínico.<sup>16</sup> A literatura atual recomenda a exérese de lesões com diagnóstico de papiloma.

**Considerações finais**

Apesar de frequentes e com baixa morbidade, os tumores benignos causam muita preocupação na população geral em razão da cancerofobia. A Figura 2 traz o fluxograma adotado para a investigação imaginológica para pacientes com lesão palpável.



**FIGURA 2** Investigação da paciente com lesão palpável com característica clínica benigna.



A conduta sugerida para paciente com um nódulo novo palpável baseada no achado radiológico está descrita na Figura 3 (considerar PAAF nas pacientes com idade > 35 anos em situações listadas na Tabela 3).

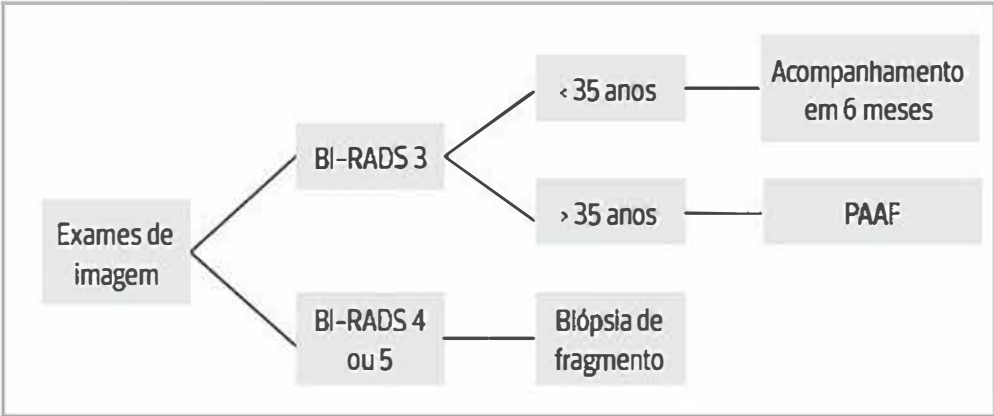


FIGURA 3 Condutas baseadas no achado radiológico.  
PAAF: punção aspirativa por agulha fina.

A conduta para cada tumor, com base no achado histológico, pode ser encontrada nas Tabelas 5 a 7.

TABELA 5	Lista de tumores que não necessitam de exérese
Adenose	
Adenose esclerosante	
Hamartoma	
Lipoma	

TABELA 6    Lista de tumores para os quais a exérese pode ser considerada

Tumores em que a exérese pode ser considerada em casos especiais (Idade acima de 35 anos, dimensões superiores a 3 cm)

Adenoma
Fibroadenoma
Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH)

TABELA 7    Lista de tumores em que a exérese é indicada

Tumor filolde
Cicatriz radiada
Lesão esclerosante complexa
Papiloma Intraductal

Referências bibliográficas

1.    Queiroz A, Elias S, Sanvido V, Facina G, Ac N, Araujo Neto J. Queixas, condutas e diagnósticos no ambulatório de mastologia do SUS da Escola Paulista de Medicina. XVIII Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia. São Paulo, 2013.

2.    Queiroz A, Elias S, Sanvido S, Facina G, Nazário A, Araujo Neto J. Análise dos casos de pacientes encaminhadas ao mastologista por alteração em exame de Imagem. XVIII Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia. São Paulo, 2013.

3.    Lehman CD, Lee AY, Lee CI. Imaging management of palpable breast abnormalities. AJR Am J Roentgenol 2014;203(5):1142-53.

4.    Nazario AC, Rego MF, Oliveira VM. Benign breast masses: a review on diagnosis and management. Rev Bras Ginecol Obst 2007;29(4):211-9.

5.    Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, Tan P, Vijver M. WHO Classification of tumours of the breast. IARC, editor. Lyon, 2012. 240 p.

6. Gruber R, Jaroml S, Rudas M, Pfarl G, Riedl CC, Flöry D, et al. Histologic work-up of non-palpable breast lesions classified as probably benign at initial mammography and/or ultrasound (BI-RADS category 3). *Eur J Radiol* 2013;82(3):398-403.
7. Amini AL, Purdy AC, Mattingly JD, Kong AL, Termuhlen PM. Benign breast disease. *Surg Clin North Am* 2013;93(2):299-308.
8. Golatta M, Harcos A, Pavlista D, Danes J, Klein R, Simovitch P, et al. Ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenoma: a pilot trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(6):1355-60.
9. Ricci MD, Amaral PG, Aoki DS, Oliveira Filho HR, Pinheiro WS, Filassi JR, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy for the diagnosis of fibroepithelial breast tumors. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011;33(1):27-30.
10. Jaunoo SS, Thrush S, Dunn P. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH): a brief review. *Int J Surg* 2011;9(1):20-2.
11. Rizzo M, Linebarger J, Lowe MC, Pan L, Gabram SG, Vasquez L, et al. Management of papillary breast lesions diagnosed on core-needle biopsy: clinical pathologic and radiologic analysis of 276 cases with surgical follow-up. *J Am Coll Surg* 2012;214(3):280-7.
12. Moon HJ, Jung I, Kim MJ, Kim EK. Breast papilloma without atypia and risk of breast carcinoma. *Breast J* 2014;20(5):525-33.
13. Wiratkapun C, Keeratitragoon T, Lertsithichai P, Chanplakorn N. Upgrading rate of papillary breast lesions diagnosed by core-needle biopsy. *Diagn Interv Radiol* 2013;19(5):371-6.
14. Fu CY, Chen TW, Hong ZJ, Chan DC, Young CY, Chen CJ, et al. Papillary breast lesions diagnosed by core biopsy require complete excision. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(11):1029-35.
15. Shilno S, Tsuda H, Yoshida M, Jimbo K, Asaga S, Hojo T, et al. Intraductal papillomas on core biopsy can be upgraded to malignancy on subsequent excisional biopsy regardless of the presence of atypical features. *Pathol Int* 2015;65(6):293-300.
16. Bianchi S, Bendinelli B, Saladino V, Vezzosi V, Brancato B, Nori J, et al. Non-malignant breast papillary lesions - b3 diagnosed on ultrasound - guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 114 cases from a single institution and review of the literature. *Pathol Oncol Res* 2015;21(3):535-46.

# 18 Sangramento uterino anormal

JOÃO SABINO PINHO NETO

## Hemorragia genital

É toda perda sanguínea por via vaginal na vigência ou não de menstruação. Pode ser orgânica (na presença de uma ginecopatia), sistêmica (na presença de um processo patológico sistêmico) ou funcional, esta última mais conhecida por hemorragia uterina disfuncional (HUD) ou sangramento uterino disfuncional (SUD), como denominada por Graves, em 1930.

O SUD pode ser conceituado como todo e qualquer sangramento uterino, com desvio menstrual para mais, sem lesão orgânica evidente da genitália e na ausência de gestação, atribuindo-se como causa disfunção do eixo neuroendócrino (estímulo hormonal inadequado). É importante destacar que as duas etiologias não são excludentes.

Para o ginecologista, a concepção de hemorragia não está ligada, necessariamente, à perda sanguínea profusa, com repercussão sobre o estado geral da paciente, mas, também, a sangramento moderado ou até escasso, desde que prolongado ou frequente.

Quadros de SUD podem ocorrer esporadicamente durante a menacme, daí a maioria dos estudiosos do assunto afirmar que o caso só adquire importância clínica após repetição por dois ou mais ciclos consecutivos ou se houver aumento de sua duração ou quantidade a ponto de comprometer somaticamente a paciente.<sup>1</sup>

### **Incidência**

O SUD pode acontecer em qualquer fase do período de maturidade sexual, mas sua frequência é maior nos extremos da vida reprodutiva; na adolescência, em razão da imaturidade do eixo neuroendócrino e, no climatério, por causa da deficiência da função ovariana com perda da homeostase do sistema hipotalâmico-hipofisário-ovariano (SHHO).

Estima-se que, das pacientes com SUD, 50% tenham cerca de 45 anos de idade e 20% sejam adolescentes.

Não se deve esquecer, porém, que com o conceito não muito recente de hemorragia, a HUD incide, sem nenhuma dúvida, com elevada frequência na menacme.

Sua alta incidência, as dificuldades para estabelecer um diagnóstico diferencial e a possibilidade de recidivas dão destaque ao SUD na esfera ginecológica.

### **Classificação**

#### **De acordo com o período da evolução genital**

O SUD não apresenta nenhuma característica que permita afirmar sua natureza funcional ou orgânica. A idade da paciente é, no entanto, um dado extremamente valioso, que, às vezes, permite inferir a existência de um processo orgânico ou funcional. Por esse motivo, é muito prático classificar as pacientes em três grupos etários:

- a. período da adolescência: engloba as pacientes com alterações desde a menarca até, aproximadamente, os 18 anos de idade. É uma fase em que os desvios menstruais incidem com muita frequência, principalmente no primeiro ano após a menarca. Os primeiros ciclos menstruais, em geral, são anovulatórios e isso, atualmente, pode ser considerado fisiológico. Apesar da boa norma de se evitar as afirmativas, sabe-se que a HUD, neste período, quase sempre é de origem funcional. No entanto, em torno de 20% dos casos podem estar associados a coagulopatias;
- b. período da menacme: nesta fase, a exclusão dos processos orgânicos torna-se ainda mais imperiosa, afastando-se neoplasias, infecções, inflamações pélvicas e complicações da gravidez. É bom lembrar que, nas puerperas, os sangramentos irregulares são frequentes e, para alguns, a insuficiência lútea seria a principal responsável;
- c. período do climatério: a maioria dos desvios menstruais ocorre na pré-menopausa, porém, em pequena escala, eles incidem na pós-menopausa. Os cuidados em relação às patologias tumorais ovarianas e à cavidade uterina (hiperplasias, adenocarcinoma, pólipos, etc.) devem merecer cuidado dobrado do profissional e, sempre que possível, na presença de qualquer hemorragia uterina na pós-menopausa devem-se explorar, com fins propedêuticos e até terapêutico, o endométrio e a endocérvice.

### Desvios menstruais para mais

É possível dividir o SUD, de acordo com os desvios menstruais, em quatro tipos fundamentais:

- a. aumento da duração: a hipermenorreia (acima de 7 a 8 dias), em geral, é atribuída à insuficiência lútea (descamação irregular do endométrio) e à insuficiência folicular (proliferação retardada);

- b. aumento da quantidade: a menorragia (> 80 mL) é caracterizada por coloração mais viva do sangue menstrual, presença de coágulos e, às vezes, anemia. Frequentemente, a menorragia associa-se à hipermenorreia.

Estima-se entre 30 e 80 mL a quantidade de sangue perdida durante um fluxo menstrual normal (3 a 8 dias), com ciclo variando entre 24 e 34 dias. Faz-se necessário confirmar esses dados subjetivos, muitas vezes falhos, por meio de uma boa anamnese seguida de um exame ginecológico completo e, se necessário, de um hemograma;

- c. diminuição do intervalo: a polimenorreia (ciclo cuja frequência é < 24 dias) decorre, em geral, respectivamente, da insuficiência lútea e da anovulação, podendo haver diminuição da fase folicular ou da fase lútea, bem como anovulação, em ambos os desvios;
- d. sangramento sem ciclicidade: a metrorragia (fora do período menstrual normal), principalmente se prolongada e profusa, é o quadro clássico da HUD (metropatia hemorrágica, denominação empregada pela primeira vez por Schroeder e Brenecke, em 1915), sendo frequentemente associada à hiperplasia endometrial. Na fase climatérica, pós-menopausal, deve-se sempre excluir a possibilidade do adenocarcinoma de endométrio.

Segundo alguns autores – e, entre os brasileiros, Halbe<sup>1</sup> –, o emprego dessa classificação (terminologia) pode trazer algumas dificuldades, pois os parâmetros de uma menstruação normal estão sujeitos a grande variação entre mulheres consideradas normais. Não há dúvidas de que as informações prestadas pela paciente sobre as eventuais alterações do seu ciclo menstrual têm mais valor do que a subordinação a um padrão normal arbitrário.

### Estado da função ovariana

O valor dessa classificação pode ser discutível, porque as evidências da ovulação são, em geral, indiretas e, do ponto de vista hormonal, ter conhecimento de que um folículo se rompeu ou não (síndrome do folículo luteinizado não roto [LUF]) não tem grande importância, uma vez que os métodos indiretos que podem comprovar a ocorrência de uma ovulação não são suficientes para separar os dois fenômenos.

A forma ovulatória (15% das pacientes) com disfunção lútea pode compreender dois subtipos: 1) fase lútea persistente e 2) fase lútea insuficiente (inadequada).

O tipo de forma ovulatória sem disfunção lútea pode ter: 1) uma fase folicular curta; 2) uma fase folicular alongada; e 3) a conhecida hemorragia do meio ciclo, cuja causa, segundo a maioria dos autores, é atribuída à queda brusca e temporária dos níveis estrogênicos que antecede a onda de hormônio luteinizante (LH). Alguns outros não afastam a possibilidade de haver retardo na produção de progesterona.

Na forma anovulatória (80% das pacientes), pode-se encontrar fase folicular persistente ou fase lútea insuficiente. Quando a insuficiência lútea é muito acentuada, não há formação do corpo lúteo correspondente.

Nos ciclos anovulatórios, o que se observa, em geral, é a ação persistente dos estrogênios, cuja característica clínica são ciclos espaniomenorreicos ou hiperinenorrágicos e até mesmo fenômenos metrorrágicos.

Considera-se fase folicular normal a compreendida entre 10 e 20 dias (média de 14 dias) e fase lútea normal a que dura entre 11 e 16 dias. Jones (1978) considera esta última insuficiente quando os níveis de progesterona plasmática estiverem abaixo de 8 ng/mL.

Em síntese, para que ocorra HUD secundária, é necessário haver alteração da sequência hormonal estrogênio-progesterona, responsável pelas modi-



ficações periódicas da morfologia endometrial. São várias as alterações nas quais os dois hormônios ovarianos atuam de formas persistentes ou insuficientes ou, simplesmente, na “ausência” da progesterona.<sup>2</sup>

### **Etiopatogenia**

Quando se analisa de forma mais abrangente este assunto, vê-se que todos os desvios menstruais para mais são resultantes de disfunção uterina. O endométrio e o miométrio constituem uma unidade funcional, embora esse fato seja mais caracterizado durante o ciclo gravídico-puerperal.

Na maioria dos casos, a disfunção é secundária às alterações do equilíbrio do SHHO, decorrentes de problemas específicos relacionados ao eixo neuroendócrino (neurais, hipofisários e ovarianos) ou de processos relacionados a outros sistemas orgânicos, embora sua atuação possa se fazer por meio da unidade hipotalâmica-hipofisária (doenças crônicas, disfunções, desvios nutritivos e iatrogenia medicamentosa); e a de natureza idiopática.

A disfunção pode ser primária (não hormonal). Nesse caso, admite-se a existência de alterações na receptividade aos hormônios (distúrbios ligados aos receptores hormonais). Essa alteração também pode ser secundária a fator neuro-humoral e está frequentemente associada a problemas emocionais. Admite-se que a vasoconstrição das arteríolas espiraladas e/ou o aumento da contratilidade miometrial possam ser influenciados por mecanismo neuro-humoral direto, ou seja, sem intermediação ovariana.<sup>1</sup>

1. Fatores neurais: interferem no débito de GnRH e/ou no controle da secreção de prolactina (PRL).
- Disfunção cortical: quando associada a alterações eletroencefálicas, parece aumentar os desvios menstruais na pós-menarca em pacientes com disritmia cerebral. No período menstrual, parecem incidir com maior frequência as crises convulsivas;

- disfunção límbica: o SUD de ordem psicogênica envolve um conflito interior cuja resolução é fundamental para a resolução do processo. O fator psíquico pode ser desencadeante dos distúrbios menstruais, inclusive nas suas formas agudas;
- disfunção hipotalâmica: é observada na imaturidade do eixo HHO, na síndrome dos ovários policísticos (SOP), na síndrome puerperal e nos casos de hiperprolactinemia funcional;
  - síndrome de imaturidade do eixo HHO: ocorre na adolescência e, embora possa ser primária, na maioria das vezes é secundária a disfunção límbica ou a perda excessiva de peso;
  - SOP: a etiologia da SOP ainda permanece pouco definida, talvez pelas numerosas afecções aliadas que podem produzir alguns dos sintomas desta síndrome. A grande maioria dos estudiosos aceita que existe uma desregulação hipotalâmica decorrente do hiperandrogenismo vigente. A disfunção hipotalâmica, que implica a perda do ciclo funcional, faz com que permaneça apenas a atividade tônica do hipotálamo. Como consequência, o hormônio foliculosestimulante (FSH) e, principalmente, o LH são continuamente liberados na circulação. Os níveis altos e oscilantes do LH levam à hiperplasia estromal, estimulando as células tecais e promovendo maior secreção de androgênios. Às vezes, a SOP manifesta-se por um SUD, ocorrendo uma hiperprolactinemia em cerca de 20 a 30% dos casos.
- síndrome puerperal: segue-se a um parto ou abortamento e caracteriza-se por gonadotrofinas normais ou baixas e, às vezes, por hiperprolactinemia funcional;
- hiperprolactinemia funcional: acredita-se que ocorra pela queda do tônus dopaminérgico do hipotálamo ou, ainda, pela resistência à depressão

dopaminérgica da unidade hipotalâmica-hipofisária, levando a estados anovulatórios ou de insuficiência lútea e, conseqüentemente, a desvios menstruais.

2. Fatores hipofisários: prolactinomas - em geral, os microprolactinomas manifestam-se, clinicamente, entre outros sinais, pelos distúrbios menstruais.

O padrão menstrual depende do nível estrogênico da paciente.

3. Fatores ovarianos: climatério - a falência ovariana é explicada por dois mecanismos: a) inadequado pico estrogênico no meio do ciclo; b) alteração da receptividade hormonal em nível central.

Em ambos os casos, observa-se, como resultado final, instalação de ciclos anovulatórios ou com fase lútea inadequada.

4. Fatores sistêmicos: doenças crônicas - são representadas, principalmente, pela insuficiência hepática (na qual parece existir um hiperestrogenismo, em virtude da metabolização anômala desses esteroides); pela insuficiência renal (estado catabólico da doença leva à retenção de conjugados hormonais ativos, prejudicando a retroalimentação hormonal); pelo diabetes melito (bem mais raro e, em geral, determinando desvios para menos);
- disfunção suprarrenal: pode desencadear um quadro de SUD na fase inicial. O mais comum é um estado hiperandrogênico com amenorreia.
- disfunção tireoidiana: compreende o hipo e o hipertireoidismo (este, geralmente, leva a desvios menstruais para menos);

Em geral, a elevação dos estrogênios circulantes acarreta disfunção gonadotrófica, determinando anovulação isolada ou associada à HUD.

- problemas nutricionais: os desvios nutricionais excessivos (magreza e obesidade) podem levar a paciente a um quadro de SUD, pela necessidade de uma proporção adequada de gordura ativa na esteroideogênese.

5. Fatores iatrogênicos: uso de medicamentos – pode conduzir a um SUD principalmente pelo uso de psicotrópicos (pois estimulam a liberação de PRL) e de hormônios esteroides sexuais.
6. Fatores idiopáticos: SUD da menacme sem causa aparente – em geral, está intimamente associada a problemas emocionais (às vezes de difícil comprovação), exigindo do profissional, portanto, cuidado especial com as pacientes.

### **Anatomia patológica**

- Endométrio: o exame histopatológico do endométrio revela resultados extremamente variáveis, dependendo da fisiopatologia do SUD. O endométrio pode ser dos tipos: secretor – atrófico (raro) –, proliferativo – misto – e hiperplásico, que é o quadro clássico do SUD.<sup>3,4</sup>

Apesar da indiscutível importância do exame, ele não é utilizado, indiscriminadamente, em todos os casos de SUD. De modo geral, ele é reservado para as mulheres na fase climatérica e, obrigatoriamente, nos sangramentos uterinos da pós-menopausa, quando é solicitado com o material obtido por meio de uma histeroscopia diagnóstica.

- Ovários: no estudo histopatológico do parênquima ovariano podem ser encontrados cistos foliculares ou de corpo lúteo, policistose (ovários policísticos) e, até mesmo, uma estrutura ovariana normal.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico do SUD baseia-se em anamnese acurada e exames ginecológico completo, físico e complementares que são solicitados de acordo com cada caso, para afastar possíveis causas crônicas. O diagnóstico é essencialmente clínico.

Na maioria das mulheres com sangramento por anovulação verdadeira, apenas a história menstrual pode estabelecer o diagnóstico com credibilidade suficiente para que o tratamento seja iniciado sem a necessidade de exames adicionais.<sup>4,5</sup>

É preciso colher informações da paciente em relação à sua idade, aos seus antecedentes menstruais e obstétricos, ao uso de medicamentos (especialmente hormônios, anticoagulantes, fenotiazinas e digitálicos) e à existência de doenças sistêmicas. Além disso, deve-se estudar seu perfil emocional. Torna-se imprescindível avaliar seu estado nutricional, tentando descobrir a existência de anemia, acne, pele oleosa, hirsutismo ou galactorreia.

Os dados mais importantes no exame da paciente são os relativos ao exame pélvico. Durante este exame, o períneo, a vagina e o colo uterino devem ser inspecionados na busca de lesões ou trauma. A coleta da citologia oncológica deve ser sempre incluída. A palpação uterina determina o tamanho e a consistência do útero e indica a possibilidade de gravidez ou a presença de leiomioma.

Com esses dados, em geral, é preciso excluir as doenças pélvicas, as doenças sistêmicas e a possibilidade de gravidez. Além disso, alterações no mecanismo de controle da menstruação podem ser comprovadas, diagnosticando-se o fator etiológico e, conseqüentemente, tratando-se o SUD com maior probabilidade de cura.

### **Exames complementares**

Serão solicitados de acordo com a suspeita clínica. Os principais exames são: hemograma, coagulograma, dosagens hormonais, testes para diagnóstico de gravidez, colposcopia e citologia oncológica, ecografia pélvica transvaginal com Doppler, histeroscopia diagnóstica ou cirúrgica e laparoscopia, além da gli-

cemia e da hemoglobina glicosilada, provas de função hepática e de função renal e proteína C reativa podem ser solicitadas.

Os testes de laboratório podem ser sumariamente distribuídos em três categorias:

- básicos (teste para diagnóstico de gravidez e hemograma completo);
- endócrinos (dosagens de PRL, de função tireoidiana, androgênios);
- metabólicos/hemostasia (coagulograma, função hepática e creatinina).

Os exames de imagem devem ser solicitados para as pacientes que apresentem evidências de causa orgânica. Nos dias atuais, em geral, utilizam-se tais exames rotineiramente.

Quanto ao exame histopatológico do endométrio, quando indicado, a histeroscopia deve ser realizada, principalmente nas mulheres acima de 35 anos, tornando-se, porém, obrigatória na perimenopausa, uma vez que possibilita a realização de biópsias orientadas. Nos serviços que ainda não dispõem de histeroscopia, a propedêutica pode ser complementada com curetagem uterina fracionada (CUF).

### **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial da HUD deve ser feito com as seguintes patologias:

- patologias da gravidez: abortamento, gestação ectópica, doença trofoblástica, subinvolução uterina (infecções, restos placentários);
- patologias sistêmicas: discrasias sanguíneas (doença de von Willebrand, deficiência protrombínica, púrpura trombocitopênica idiopática);
- patologias vulvovaginais: vulvovaginite severa, lesões traumáticas;
- patologias cervicouterinas: pólipos cervical, cervicite intensa, erosão cervical, câncer;

- patologias uterinas corporais: pólipos endometrial, endometrite crônica, leiomioma, adenomiose, tuberculose, câncer, hiperplasia adenomatosa, iatrogênica (DIU);
- patologias anexiais e/ou peritoneais: endometriose, tumor de ovário, doença inflamatória pélvica, tuberculose.

### Tratamento

A terapêutica do SUD visa a preservar a fertilidade, induzir ovulações em pacientes com desejos de concepção e, fundamentalmente, coibir a hemorragia, regularizando o ciclo menstrual.

É realmente impossível estabelecer uma conduta terapêutica uniforme, pois o SUD depende de vários fatores, como: a) o tipo de desvio menstrual para mais; b) a etiologia do SUD; c) a faixa etária da paciente; e d) o estado da função ovariana.

Sabe-se que o SUD pode se constituir em uma das condições de urgência ginecológica.

Pode-se dividir o tratamento conforme descrito a seguir.

### Tratamento clínico

#### De urgência

Refere-se a HUD profusas, que podem oferecer riscos de vida à paciente. Em geral, recomenda-se o internamento em regime hospitalar para as pacientes com anemia aguda (hemoglobina abaixo de 7 ou 8 g/dL) e comprometimento hemodinâmico.

Sugerem-se como conduta no primeiro episódio de sangramento profuso:

- repouso no leito;
- suporte aos sinais de choque hipovolêmico, quando presentes, como soro fisiológico e fármacos vasoativos, dependendo do caso;

- uso de succinato de estriol (Stryptanon®): aplicar 20 mg, diluídos em 2,0 mL, por via endovenosa, lentamente, a cada 4 ou 6 horas;
- uso de agentes antifibrinolíticos, que são potentes inibidores da fibrinólise, inibindo a transformação de plasminogênio em plasmina. Eles podem ser utilizados no tratamento da HUD;<sup>5,6</sup>

Esses fármacos atuam reduzindo o sangramento em aproximadamente 50% dos casos. No entanto, são contraindicados na insuficiência renal.

Pode ser empregado o ácido tranexâmico (Transamin® – cada ampola com 5,0 mL contém 250 mg de ácido tranexâmico), administrado, lentamente, por via endovenosa a cada 8 horas ou ácido épsilon-aminocaproico (Ipsilon® – cada ampola com 2,0 mL contém 1 g ou 4 g de ácido épsilon-aminocaproico); aplicar o conteúdo de 1 a 2 frascos-ampola, 3 a 4 vezes ao dia, por via endovenosa, diluídos em 250/500 mL de soro fisiológico isotônico, glicosado ou solução de Ringer, sem associar nenhum outro medicamento a essa solução. Pode-se, ainda, utilizar a solução injetável com 4 g para os casos de maior gravidade, como fibrinólise aguda; nesse caso, é necessário ter os mesmos cuidados citados para o Ipsilon® 1 g. Para as formas injetáveis, recomenda-se aplicar uma dose de ataque de 4 a 5 g durante a primeira hora de tratamento, para atingir concentração plasmática de 130 µg/mL, determinando uma inibição da hiperfibrinólise sistêmica.

- Uso de anti-inflamatórios não esteroides, uma vez que diversos trabalhos demonstram alguma eficácia desses medicamentos para o tratamento complementar do SUD.
- Não existe evidência científica de que o uso de bolsas de gelo em baixo ventre (crioterapia) possa trazer algum benefício para as pacientes com quadro de SUD, porém algumas pacientes, na prática, parecem beneficiar-se do seu efeito vasoconstritor.



O médico deve individualizar cada caso e empregar esses fármacos isoladamente ou em conjunto, uma vez que apresentam mecanismos de ação sinérgicos.

Vinte e quatro horas após a instituição da terapêutica, a paciente deve ser reavaliada. Caso tenha ocorrido a menóstase parcial ou total, ela deve ser submetida ao tratamento hormonal. Caso contrário, quando persistir com sangramento profuso, deve-se proceder à classificação sanguínea, à reserva de concentrado de hemácias (com prova cruzada, quando possível) e realização de hemograma completo. Nos serviços que dispõem de histeroscopia, esse procedimento pode ser feito em caráter de urgência, para diagnóstico e/ou tratamento.

Quando não se dispõe de histeroscopia, a curetagem uterina, em se tratando de SUD, tem grandes possibilidades de êxito terapêutico no episódio. Todavia, alguns autores demonstraram que, a médio prazo, há recidivas em mais de 60% dos casos.<sup>6</sup>

Como medida complementar, pode ser necessária a realização da ablação endometrial (também podem ocorrer recidivas tardias) ou mesmo, nos casos extremos e raros, da histerectomia.

### Hormonal

Para um tratamento hormonal adequado, é necessário valorizar vários fatores, como: os desvios menstruais, a etiopatogenia, a idade da paciente e o estado da função ovariana.

### *Estrogênios*

São muito utilizados de forma isolada, ou associados a progestagênios, no tratamento da HUD. Eles promovem uma rápida proliferação endometrial

e estabilizam a membrana dos lisossomos. Não há evidências reais para se sugerir efeito direto sobre a hemostasia.

Os estrogênios mais empregados nas HUD são:

- estrogênios conjugados equinos – em doses que variam de 0,625 a 2,5 mg;
- 17-beta-estradiol (forma livre) ou valerato de estradiol (forma esterificada), em doses de 1 a 4 mg/dia;
- etinilestradiol (semissintético) – em doses que variam de 30 a 50 mcg, sempre empregado em associação com progestagênios, em formulações anticoncepcionais ou não.

Em tese, eles são mais utilizados, isoladamente, no tratamento de urgência e na mulher jovem.

Na mulher em idade climatérica, em geral, são utilizados associados aos progestagênios, em esquemas cíclico ou contínuo, dependendo da fase e do volume do sangramento.

- No SUD da menacme, sem causa aparente, são empregados sempre associados aos progestagênios, especialmente nas formulações descritas abaixo:
- etinilestradiol 10 mcg e acetato de noretisterona 2 mg (Primosiston®) – inicia-se, em geral, quando encontrado nas farmácias, com três comprimidos ao dia, até a menóstase completa, seguidos de dois comprimidos por dia, por mais ou menos 3 a 5 dias, quando, a partir de então, deve-se utilizar a dose de um comprimido por dia, ao longo de 3 meses. Nas doses de 20 a 30 mcg, a monitoração da paciente irá orientar o próximo passo. Nessas doses, funciona como um anticoncepcional.

No climatério, sempre são prescritos em associação com os progestagênios e são prescritos em forma cíclica, dando preferência aos estrogênios naturais.

### *Progestagênios*

Os progestagênios têm ação antiestrogênica em doses fisiológicas, porque eles inibem os efeitos estrogênicos para a indução da síntese de receptores estrogênicos, induzem a ativação da 17- $\mu$ -hidroxiesteroide-desidrogenase e da sulfotransferase nas células endometriais, convertendo o estradiol ( $E_2$ ) em estrona ( $E_1$ ), além de suprimir a transcrição de oncogenes mediada pelo estrogênio.

Os progestagênios mais utilizados no SUD são: a progesterona pura, na dose de 200 a 400 mg/dia durante, aproximadamente, 12 dias; o acetato de medroxiprogesterona (5 a 10 mg/dia); o acetato de nomegestrol (5 mg/dia), o acetato de noretisterona ou noretindrona (2 a 6 mg/dia) e, mais recentemente, a trimegestona (0,5 mg/dia) e a didrogesterona (10 mg/dia). O levonorgestrel, como AHCO (100 a 150 mcg/dia) ou DIU (20 mcg/dia).

A insuficiência progestínica, em geral, leva às HUD anovulatórias, discretas e de curta duração.

Os progestagênios são utilizados, principalmente, com duas finalidades: regular ciclos com fase lútea inadequada e cessar a HUD nas formas menorrágica e metrorrágica, as quais, geralmente, são resultantes de uma insuficiência lútea e de ciclos anovulatórios.

Pode-se fazer uso dos progestagênios, associados ou não aos estrogênios, dependendo do tipo de SUD.

- Nas adolescentes com imaturidade do eixo hipotalâmico-hipofisário e, conseqüentemente, ciclos anovulatórios, podem ser administrados por 7 a 14 dias seguidos a cada mês ou, no mesmo esquema, associados aos estrogênios, como na menacme;
- na menacme, para regular ciclos, podem ser empregados, durante 7 a 14 dias, na segunda fase do ciclo;<sup>7,8</sup>

- no climatério, nas pacientes com anovulação crônica e SUD (pequenos sangramentos irregulares), são utilizados na segunda fase do ciclo e também para prevenir o desenvolvimento de uma hiperplasia endometrial;
- nos casos de cistos funcionais, os progestagênios podem ser utilizados pela via oral na segunda fase do ciclo.

*Associação estrogênio e progestagênio*

Como já foi citado, esta combinação pode ser empregada nos mais variados episódios de SUD: tanto na segunda fase, após terapêutica estrogênica, como na apresentação de AHCO, em geral, nas pacientes com mais de 2 anos após a menarca até os 35 a 40 anos de idade.

Atualmente, ressalta-se a necessidade de se promover a descamação do endométrio em adolescentes anovuladoras, conforme esquema ilustrado da Figura 1.

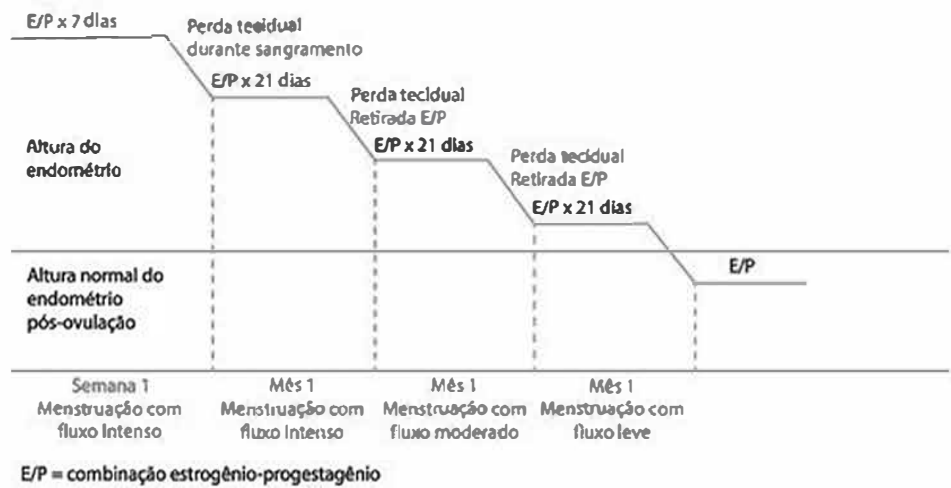


FIGURA 1 Modelo de descamação endometrial em adolescentes anovuladoras.

### *Androgênios*

Apesar de, para alguns,<sup>8,9</sup> eles serem eficazes na redução dos SUD, os androgênios são administrados com essa finalidade excepcionalmente.

Aumento de peso, aparecimento de acne e de seborreia, hipertricose e hirsutismo são os efeitos colaterais mais observados.

Em resumo, esses marcantes efeitos secundários limitam muito seu uso.

### *DIU medicado com progestagênio*

O DIU medicado com levonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>) tem um reservatório contendo taxa de liberação hormonal. Com propósitos contraceptivos, esse dispositivo pode permanecer na cavidade uterina por um período aproximado de 5 anos.

A perda sanguínea menstrual pode ser reduzida em 75 a 95%, um efeito atribuído à decidualização endometrial promovida pelo progestagênio.<sup>9,10</sup> Para o controle da menorragia, o DIU-LNG é mais efetivo que a administração cíclica do noretindrona,<sup>11</sup> anti-inflamatórios ou ácido tranexâmico,<sup>12</sup> embora esses tratamentos sejam efetivos.

Nos estudos comparando o DIU-LNG com a ablação endometrial para o tratamento do sangramento menstrual profuso, o método cirúrgico promoveu, logicamente, maior redução média da perda sanguínea, levando a uma incidência mais alta de amenorreia, mas as pacientes ficaram igualmente satisfeitas com ambas as formas de tratamento.<sup>12</sup>

O DIU-LNG pode ser uma opção para as pacientes ovuladoras e com sangramento genital profuso, para as climatéricas, assim como para aquelas com doenças crônicas (insuficiência renal).

### *Agonistas do GnRH*

O tratamento com GnRH agonista (GnRHa) pode promover alívio a curto prazo do sangramento menstrual e tem sido empregado como uma terapêutica

adjuvante para mulheres que aguardam cirurgias conservadoras (miomec-tomias, miometrectomias, ablação endometrial) ou mesmo histerectomia.<sup>4</sup>

O GnRH é especialmente útil para pacientes transplantadas, nas quais a toxicidade dos imunossupressores torna o uso de esteroides menos reco-mendável.

No entanto, o alto custo, assim como os seus efeitos colaterais (fogachos, diminuição da densidade mineral óssea), limitam o emprego do GnRH a longo prazo.

#### Outros fármacos

Agentes antifibrinolíticos (ácido épsilon-aminocaproico e ácido tranexâmico), indutores da ovulação, agonistas dopaminérgicos (bromoergocriptina, cabergolina, maleato de lisurida), agentes anti-inflamatórios não hormo-nais, tratamento específico (psiquiátrico, endocrinológico, clínico, neuro-lógico), tratamento complementar (dieta, ferro, vitaminas, suspender me-dicamentos).<sup>12</sup>

Sabe-se que o tratamento do SUD é complexo, exigindo sempre uma con-duta individualizada do ginecologista, que precisa associar, em geral, medi-cações e orientar a paciente em relação ao problema apresentado:

- afastado o fator iatrogênico (uso de psicotrópicos e hormônios), devem-se adotar medidas complementares (alimentação adequada, administração de ferro, etc.), visando a melhorar o estado geral da paciente;
- dependendo do fator etiológico do SUD, encaminhar a paciente à espe-cialistas para tratamento específico;
- bromoergocriptina, maleato de lisurida e cabergolina são indicados nos casos em que houver hiperprolactinemia funcional idiopática e em casos de prolactinomas. Podem ser administradas de forma cíclica ou contínua, em vários esquemas, e associadas a outros fármacos;

- agentes anti-inflamatórios não hormonais (NSAID): desde há algum tempo, considera-se indiscutível a importância das prostaglandinas (PG) na fisiologia do ciclo menstrual. Os NSAID são inibidores da prostaglandina-sintetase (ciclooxigenase), que promovem a inibição da formação de endoperóxidos, impedindo a biossíntese da prostaciclina e do tromboxano, que também são produtos do metabolismo do ácido araquidônico. Portanto, irão determinar a redução na concentração das PG no conteúdo menstrual, com consequente diminuição da atividade uterina, reduzindo, significativamente, o volume do fluxo menstrual.<sup>12</sup> Os estudos de March et al. (1996) sugerem que essa ação se desenvolva na síntese dos leucotrienos.

Podemos fazer uso dos NSAID dos tipos I e II nas formas metrorrágicas e hipermenorrágicas do SUD. Os NSAID mais utilizados são: ácido mefenâmico, administrado na dose de 200 mg a cada 6 horas; o piroxicam, na dose de 20 a 40 mg/dia, o diclofenaco de sódio, na dose de 50 mg, 3 vezes/dia, o naproxeno na dose de 275 a 550 mg, 2 vezes/dia e a nimesulida, empregada na dose de 100 mg, 2 vezes/dia. Os NSAID mais seletivos sofreram os efeitos da retirada do rofecoxibe do mercado farmacêutico, pois pertencem ao mesmo grupo químico, porém alguns, como o arcóxica (etoricoxibe-60, 90, 120 mg), são bem utilizados.<sup>13</sup>

## Tratamento cirúrgico

### Curetagem uterina fracionada

Como comentado, na impossibilidade da histeroscopia, é utilizada, com maior frequência, nos sangramentos uterinos profusos e em mulheres acima dos 35 anos de idade, após um tratamento clínico sem sucesso. No entanto, observa-se elevada taxa de recidiva dos sangramentos menstruais mais profusos.

### Histeroscopia (ablação endometrial)

Utilizada principalmente nas hiperplasias e para as pacientes que não reúnem condições para se submeter a cirurgias maiores ou, ainda, naquelas que apresentaram falha do tratamento clínico e que não desejam fazer uso de fármacos hormonais ou que manifestam intolerância. Podem ser beneficiadas, nos dias atuais, com a realização da ablação endometrial com histeroscópios, com período mínimo de hospitalização. Em torno de 80% delas não requerem cirurgias adicionais até 8 anos após a ablação.

### Histerectomia

Pode ser indicada em casos muito especiais, preferencialmente em pacientes na faixa etária do climatério com HUD recidivante, quando a adenomiose é bastante frequente e, também, em casos de hiperplasias atípicas do endométrio.

### Tratamento radioterápico

A castração radiológica consiste na irradiação ovariana em doses que variam de 1.200 a 1.500 rads.

Esta é praticamente em desuso, restringindo-se aos casos excepcionais, como em pacientes com alto risco cirúrgico e para as quais estaria indicada a histerectomia.

### Prognóstico

Em geral, o prognóstico é bom. A morte por anemia aguda é excepcional, ocorrendo apenas nas formas intensas e não tratadas em tempo hábil.

### Referências bibliográficas

1. Halbe HW. Hemorragia uterina disfuncional. RBCTA 1981:494-506.
2. Halbe HW. Hemorragia uterina disfuncional. In: Tratado de ginecologia. 3.ed. São Paulo: Roca; 2000.



3. Machado LV. Hemorragia uterina disfuncional. In: Endocrinologia ginecológica e reprodutiva. Rio de Janeiro: Rubio; 2009. p.279-90.
4. Abell MR. Endometrial biopsy. In: Gold JJ, Josimovich JB (eds.). Gynecologic Endocrinology. New York: Harper & Row; 1980.
5. Speroff L, Fritz M. Postmenopausal hormone therapy. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 689-777.
6. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid: A double-blind trial. *Br Med J* 1970;204:14.
7. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000249.
8. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst* 2003 Rev.:CD001060.
9. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst* 2002 Rev.:CD001017.
10. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the Levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:74.
11. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine system versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst* 2003 Rev.: CD002126.
12. Milson I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flur-biprogen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing Intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;864:79.
13. Millson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971;710:13.

# 19

## Síndromes hiperandrogênicas

MARIA CANDIDA P. BARACAT

JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR

EDMUND CHADA BARACAT

### **Introdução**

O hiperandrogenismo cutâneo causa grande preocupação na mulher, pois o excesso de oleosidade cutânea, acne e pelos em pele glabra pode diminuir a autoestima e a feminilidade.<sup>1</sup> Esses são alguns dos motivos para a procura do ginecologista. Em outros casos, as mulheres têm preocupação com sua fertilidade, pois também podem apresentar irregularidade do ciclo menstrual (ciclos longos e até amenorreia), como aquelas com síndrome dos ovários policísticos (SOP).<sup>2</sup>

### **Terminologia e fisiopatogenia**

O termo androgênio é amplo e envolve várias substâncias, como a testosterona; seu metabólito mais ativo, a di-hidrotestosterona (DHT); e também seus precursores, como a androstenediona, a deidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de DHEA (S-DHEA). A DHT, a forma mais ativa, tem maior afinidade e potência sobre o receptor androgênico.<sup>3</sup>

Há três fontes produtoras de androgênios: a) suprarrenal; b) ovário e c) oriundo da conversão periférica de outras substâncias provenientes da suprarrenal e/ou ovário. Cinquenta por cento da androstenediona vem das suprarrenais e o restante dos ovários. Com relação à testosterona, 80% originam-se da conversão periférica de androstenediona e 20%, da produção direta pelos ovários e pelas suprarrenais. Quanto à DHEA, 90% provêm das suprarrenais e quase 100%, do S-DHEA também. A maior parte da testosterona circulante está ligada a proteínas. Assim, 78% acham-se ligados à globulina ligadora de esteroides sexuais (SHBG); os demais hormônios androgênicos ligam-se mais à albumina, com exceção do DHEA, da qual 60% se ligam à SHBG. Enquanto houver ligação com essas proteínas, esses hormônios não estarão ativos. Todavia, desnutrição e distúrbios hepáticos ou metabólicos podem determinar queda da síntese dessas proteínas, o que permite haver maior fração ativa dos androgênios atingindo o tecido-alvo, sem ocorrer incremento em sua produção. Consequentemente, as manifestações clínicas androgênicas podem aparecer nessas mulheres.<sup>4</sup>

O androgênio livre exerce sua ação após o acoplamento aos seus receptores, porém, há a necessidade prévia de metabolização dos esteroides precursores: a) transformação de androstenediona e DHEA em testosterona; b) conversão intracelular de testosterona em DHT, que tem maior afinidade pelo receptor de androgênio. Essa ação é determinada pela enzima 5-alfa-redutase.<sup>4</sup> Esse fenômeno ocorre no tecido-alvo, como a unidade pilosebácea. Contudo, a testosterona e a DHT podem ser transformadas em estrogênios e androsterona (metabólito inativo), respectivamente, pela aromatase e pela 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase. Essas etapas também limitam a ação da testosterona.<sup>4,5</sup>

Em certos tecidos (encéfalo, mamas, endométrio e células da granulosa), bem como em algumas afecções (endometriose e adenomiose), os an-

drogênios sofrem aromatização e sua ação é menor, visto que também são convertidos, em maior quantidade, em estrogênios.<sup>6</sup>

Em algumas estruturas, a testosterona pode agir diretamente, como no fígado, no músculo, no sistema nervoso central, no osso e no tecido colágeno, sem sofrer qualquer modificação prévia. Nesses locais, teria ação anabolizante, incrementando a síntese proteica. Alguns investigadores sugerem que atuem em outras vias de sinalização independentes do seu receptor, alterando microtúbulos, modulação a ação enzimática ou outros mecanismos que ainda não são bem esclarecidos.<sup>4-6</sup>

No hiperandrogenismo, pode haver aumento da síntese dos precursores androgênicos, bem como diminuição das proteínas carreadoras e/ou atividade maior do seu receptor. Esse fato determinaria maior ação desse esteroide na mulher.<sup>4-6</sup>

### **Etiologia**

O hiperandrogenismo, em geral, representa o resultado final da invasão de androgênios biologicamente ativos na mulher. Esse estado pode ser consequência do incremento da produção glandular de androgênios (suprarrenais e/ou ovários), alteração do transporte dos hormônios androgênicos (SHBG) para o sangue e dele para os tecidos e hiperatividade hormonal subsequente à maior sensibilidade local (hirsutismo idiopático). Deve-se, ainda, realçar que o emprego de fármacos com ação androgênica e/ou anabolizante pode também mimetizar o quadro de hiperandrogenismo cutâneo (hirsutismo iatrogênico).<sup>7,8</sup>

Nos ovários, a causa mais comum é a anovulação crônica (70 a 90% dos casos), a hiperplasia corticoestromal e os tumores funcionantes (masculinizantes). O hiperinsulinismo pode aumentar os níveis de androgênios por estimulação do estroma ovariano. Decorre de grave resistência periférica à

insulina por defeito nos receptores, alteração autoimune (anticorpos anti-receptores) ou quando há *acanthosis nigricans*, hiperandrogenismo e obesidade. É a síndrome "HAIR-AN" (hiperandrogenismo, resistência à insulina e acantose). O ovário pode ser acometido secundariamente pela elevação dos androgênios. Assim, a hiperandrogenemia pode alterar a função hipotalâmica, causando disfunção ovulatória. Outro aspecto importante é a hiperplasia corticoestromal dos ovários, que ocorre, sobretudo, na pós-menopausa; o estroma torna-se hiperplásico pelos altos teores de hormônio luteinizante (LH) e, em certos casos, também de insulina. A produção de androgênios é elevada.<sup>7-8</sup>

Os tumores ovarianos funcionantes são neoplasias que aumentam expressivamente a produção de androgênios, aproximando-se das concentrações séricas do sexo masculino. Entre eles, salientam-se os tumores de células hilares, de Sertoli-Leydig, de células esteroídicas (lipoidicas) e o luteomaestromal. Tumores muito diminutos como os de células hilares podem produzir intenso hiperandrogenismo. Ainda, neoplasias produtoras de estrogênios podem sintetizar androgênios e tumores epiteliais benignos podem igualmente produzir androgênios, por estímulo do estroma do ovário. Os tumores virilizantes produzem quadro clínico exuberante e de evolução rápida. Em alguns casos, podem ser microscópicos e não detectados em avaliação imagenológica, como ultrassonografia, ressonância magnética e tomografia (tanto a simples, como a por emissão de pósitrons). Nesses casos, o diagnóstico é feito após abertura das gônadas, durante a cirurgia. Além disso, a neoplasia pode ter origem na suprarrenal, a qual também deve ser investigada nos casos de hiperandrogenismo.<sup>9-10</sup>

Outra etiologia é a hiperprolactinemia, que pode determinar também anovulação e, em alguns casos, amenorreia. Galactorreia pode ocorrer concomitantemente, diagnóstico que também deve ser pesquisado.<sup>9-10</sup>

Nas suprarrenais, depara-se com as hiperplasias congênitas (ou deficiência enzimática total) e os defeitos de síntese, de aparecimento tardio, bem como com os tumores funcionantes e a síndrome de Cushing.<sup>9-10</sup>

Nas hiperplasias das suprarrenais não clássicas (manifestação clínica tardia), 90% dos casos se devem à deficiência da 21-hidroxilase, clinicamente representada por hirsutismo e alterações menstruais (disfunção ovulatória). O quadro é leve porque a deficiência da enzima não é profunda, de tal modo que a síntese de glicocorticosteroides e de mineralocorticosteroides é quase normal. Essas mulheres podem ter períodos de piora do quadro clínico, bem como de melhora. A síndrome de Cushing é rara e mais vista pelos endocrinologistas, mas deve-se sempre lembrar que as pacientes podem também apresentar depósitos de gordura no corpo, principalmente no tronco, estrias violáceas em grande quantidade, principalmente nas regiões do abdome, coxas, seios e braços, além de dificuldade para cicatrização e pele mais frágil.<sup>11</sup>

O hirsutismo idiopático pode ter vários graus de intensidade, entretanto não há hiperandrogenemia. Alguns investigadores também referem que essas mulheres teriam ciclos menstruais regulares e não haveria ovários micropolicísticos pelos exames de imagem, o que diferencia da síndrome dos ovários policísticos. Existe ainda a possibilidade de ocorrer hiperatividade de 5-alfa-redutase e, portanto, incremento da DHT. Pelo fato de os receptores citoplasmáticos terem muito mais afeição pela DHT do que pela testosterona, o efeito clínico é amplificado. O caráter idiopático somente deve ser aceito quando as demais causas de hirsutismo forem afastadas, ou seja, é um diagnóstico de exclusão. A dosagem dos metabólitos da DHT (3-alfa e 3-beta-androstenediol) não é segura como teste diagnóstico. Esse tipo de hirsutismo deve-se a causas genéticas (familiares, raciais) ou epigenéticas. O hirsutismo idiopático (5 a 15%) e aquele visto na síndrome anovulatória crônica (70 a 95%) são os mais comuns.<sup>8-11</sup>

### Quadro clínico

A procura da mulher pelo ginecologista deve-se, em geral, a aumento de oleosidade da pele, acne e aparecimento ou aumento de pelos, que nem sempre refletem o hiperandrogenismo cutâneo. Em alguns casos, a paciente tem hipertricose, que corresponde ao aumento de pilificação em regiões próprias da mulher, e que, muitas vezes, não necessita de tratamento medicamentoso antiandrogênico. Em geral, ocorre o crescimento de lanugem (pelos descoloridos), frequentemente nos ombros e na fronte, provocado por medicamentos (progestagênios, glicocorticosteroides, ciclosporinas, diazóxido, valpronatos, minoxidil, penicilamina) ou por doenças (hipotireoidismo, anorexia nervosa, porfiria, dermatomiosite) e até constitucional. Nesses casos, explicação sobre a hipertricose, tratamento da causa específica e orientação cosmética podem ser suficientes para amenizar a preocupação da paciente. Além disso, há situações dermatológicas que podem alterar a oleosidade e incrementar a acne, sem haver maior ação androgênica no folículo piloso. Portanto, o acompanhamento multidisciplinar seria importante nesses casos. Em geral, as síndromes hiperandrogênicas são decorrentes do desequilíbrio da produção e/ou da ação dos androgênios.<sup>12</sup>

A dosagem isolada de androgênios na ausência de sinais clínicos evidentes de excesso androgênico deve ser evitada ou analisada cuidadosamente: nem sempre a elevação dos níveis séricos de androgênios (hiperandrogenemia) resulta em quadro clínico de hiperandrogenismo cutâneo e/ou hirsutismo. A explicação para esse fato estaria na presença de polimorfismo do receptor de androgênio que atenua a ação da testosterona e da DHT.<sup>3</sup>

Pode ainda haver hiperandrogenismo cutâneo sem hiperandrogenemia, o hirsutismo idiopático. Esse diagnóstico é confirmado quando se esgotam as possibilidades de outras afecções e não há alteração do ciclo menstrual. Esse fenômeno parece um enigma, mas a biologia molecular aponta para

a ocorrência de alterações epigenéticas, mutações e/ou polimorfismos, os quais podem potencializar a ação dos androgênios. Em geral, os ciclos menstruais são regulares.<sup>13</sup>

Nas mulheres sem o hirsutismo idiopático, as determinações de testosterona nem sempre conseguem detectar pequenas elevações de testosterona, o que pode causar confusão no diagnóstico. Portanto, esse exame complementar deve ser empregado para afastar tumores produtores de androgênios, que podem elevar os níveis séricos de testosterona acima de 200 ng/dL.<sup>14,15</sup> Pacientes com resistência insulínica acentuada e diabetes também podem ter produção androgênica muito elevada.<sup>14,15</sup> Em geral, essas mulheres também terão alterações clínicas importantes, com aumento do hirsutismo, diminuição da feminilidade e virilização.

Nos quadros de hiperandrogenismo cutâneo, o hirsutismo é o primeiro (talvez o único) sintoma a aparecer. É mais evidente no rosto (lábio superior e face), na região medioesternal, no abdome e nas nádegas. A acne é mais usual no rosto e no dorso. A voz torna-se mais grave (edema e espessamento das cordas vocais) e pode haver calvície frontal progressiva (os androgênios bloqueiam o crescimento de pelos nessa região, decrescendo o número e o volume dos folículos pilosos); depois ou simultaneamente e de forma lenta, há hipertrofia (diâmetro e comprimento) do clitóris. Nessa fase, a virilização está instalada e a paciente também pode ter aumento da massa e da força muscular.<sup>14,15</sup>

Com a piora do hirsutismo, as mulheres, durante o período reprodutivo, têm perda da silhueta feminina, redução das mamas e atrofia do epitélio vaginal, que causa secura vaginal e dispaurenia. Há, ainda, redução volumétrica do útero e os ovários podem desenvolver espessamento da cortical e tornam-se esbranquiçados. Em mulheres com SOP, os ovários também adquirem grandes dimensões, ultrapassando o volume de 10 cm<sup>3</sup> pela ultrassonografia pélvica endovaginal.<sup>16</sup>



A elevação dos androgênios também determina alterações no metabolismo hepático, com redução da SHBG (que aumenta ainda mais a fração livre de androgênios), bem como outras proteínas carreadoras de fatores de crescimento (pode aumentar o risco do surgimento de neoplasias). Há ainda mudança no perfil lipídico (queda do HDL-C e incremento do LDL-C) e piora da resistência insulínica. É oportuno salientar sobre a acantose, que é representada por manchas castanhas-escuras e espessadas na pele, em geral, nas regiões de dobras (axila, pescoço, debaixo das mamas e regiões inguinais). Sua presença já indica haver hiperinsulinismo. As regiões inguinais podem ser importantes para aumentar a disfunção endotelial, predispondo ao maior risco de doença cardiovascular.<sup>17</sup>

Muitas mulheres com hirsutismo podem ter aumento do desejo sexual. Contudo, se sua autoimagem não for boa e sua autoestima estiver baixa, pode ocorrer hipoatividade desse desejo.<sup>18</sup> Portanto, muitas mulheres necessitarão de acompanhamento psicológico.

### **Diagnóstico**

A propedêutica clínica e a avaliação complementar (dosagens hormonais e exames de imagem) são essenciais para o diagnóstico e o tratamento adequados. De forma geral, deve-se considerar o início e a progressão dos sintomas, pois hirsutismo de rápida progressão e com sinais de virilização pode sugerir a presença de tumor produtor de androgênios.<sup>11-18</sup>

No exame físico, na Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, emprega-se a escala de Ferriman-Gallwey, que tem pontos objetivos para avaliação e acompanhamento da pilificação. Para confirmação diagnóstica, podem-se dosar os androgênios no sangue, porém, não é obrigatória. A simples presença de hirsutismo e acne persistente poderia indicar que a fração livre de testoste-

rona está aumentada, bem como a testosterona total, excetuando-se o hirsutismo idiopático. Contudo, é importante a exclusão de tumores funcionantes, quando houver concentração sérica muito elevada de testosterona (200 ng/mL ou mais). Deve-se ainda citar que paciente com hiperinsulinemia muito elevada também pode ter níveis séricos acentuados de testosterona.<sup>11-18</sup>

Deve-se ainda investigar a existência de *acanthosis nigricans*, distribuição corporal de gordura e presença de estrias (avaliar a presença da síndrome de Cushing). Deve-se também verificar se há sinais de virilização: alteração da voz, aumento da massa muscular, queda de cabelo, alterações nas mamas e na genitália.<sup>19</sup>

Na suspeita de anovulação crônica, fazer a ultrassonografia dos ovários, ou quando há possibilidade de tumores.<sup>19</sup>

As determinações séricas hormonais ou de precursores na fase proliferativa precoce (2ª ao 5º dia) do ciclo são importantes para identificar a etiologia. A dosagem da 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-OHP) deve ser feita quando se suspeita de deficiência enzimática da suprarrenal. A taxa normal deve ser inferior a 200 ng/dL; quando acima de 800 ng/mL o diagnóstico é certo; quando entre 200 ng/dL e 800 ng/dL, procede-se ao teste de estímulo com 250 mcg de cortrosina ou 25 U de ACTH; dosa-se 17-OHP no tempo zero e uma hora após. Na deficiência enzimática haverá aumento acima de 1.000 ng/dL. Para outras deficiências enzimáticas é preciso medir a pregnenolona, 17-alfa-hidroxipregnenolona, DHEA, 17-desoxicortisol, cortisol e a testosterona. Ocasionalmente, é imprescindível o teste de supressão com cortisol. Tumores da suprarrenal são raros e podem ser descartados pelos métodos de imagem. Na suspeita de síndrome de Cushing, sugere-se a determinação urinária noturna de 12 horas. Na hiperprolactinemia, indica-se a determinação da prolactina sérica após repouso de 30 minutos da punção inicial em ambiente calmo, para efetuar a coleta do sangue. Conjuntamente,

solicita-se o teste de hormônio estimulante da tireoide (TSH), pois o hipotireoidismo pode ser a causa de anovulação crônica (disfunção da tireoide) e pode também ser causa de hiperprolactinemia.<sup>20</sup>

Para diagnosticar a resistência periférica à insulina, o melhor é fazer o teste de tolerância à glicose com 75 g de glicose e colher glicemia após 2 horas; valores acima de 140 mg/mL são indicativos de intolerância à glicose. Esse exame é mais seguro do que quantificar a insulina em jejum. As mulheres com esse diagnóstico têm grande benefício com os fármacos sensibilizadores do receptor de insulina. Contudo, os antecedentes familiares de diabetes melito ou pessoais, como diabetes na gestação, são fatores importantes que devem ser levados em consideração na interpretação do caso e na tomada da decisão terapêutica.<sup>21</sup>

Na prática diária, recomenda-se avaliar a dislipidemia, principalmente quando a paciente tem SOP, antecedentes familiares ou é obesa. Sugere-se a dosagem de colesterol total e das frações e dos triglicérides. Nos serviços em que é possível, as dosagens séricas das apolipoproteínas A e B podem auxiliar na avaliação do risco cardiovascular e minimizar as complicações metabólicas futuras.<sup>22</sup>

## Tratamento

Em geral, o tratamento das alterações impostas pelo excesso de androgênios é realizado por longo prazo, em muitos casos, por mais de 2 anos, visto que o hiperandrogenismo cutâneo nem sempre é de fácil e rápida regressão. Em casos de virilização, a terapia é mais demorada e complexa. Portanto, quanto mais precoce for feito o diagnóstico e instituída a terapêutica adequada, melhor será o resultado.

O tratamento básico consiste em suprimir as causas (hiperprolactinemia, disfunção da tireoide, deficiência enzimática da suprarrenal, tumores

produtores de androgênios e uso de anabolizantes) e minimizar as afecções associadas, como a resistência insulínica. Esta última pode ter como primeira linha de tratamento orientação nutricional adequada e atividade física, tanto em obesas como em pacientes magras, visto que a contração muscular pode ativar outras vias de sinalização celular, diminuindo a resistência insulínica (pela quinase dependente de AMP). Nos casos resistentes e/ou com intolerância à glicose comprovada, recomenda-se o emprego de fármacos sensibilizadores do receptor de insulina, como as glitazonas (pioglitazona) e a metformina. Em muitas mulheres com SOP, essa conduta pode restaurar os ciclos menstruais, bem como a fertilidade. Contudo, ela é insuficiente para gerar benefícios imediatos em relação ao hiperandrogenismo.<sup>23</sup>

No tratamento antiandrogênico, destacam-se agentes que bloqueiam a 5-alfa-redutase (finasterida e contraceptivos hormonais); os que impedem o acoplamento do androgênio ao receptor (ciproterona, espirolactona e flutamida) e aqueles que bloqueiam sua produção gonadal (contraceptivos hormonais combinados ou com progestagênio isolado, ciproterona, espirolactona e flutamida) e/ou da suprarrenal (glicocorticosteroide). Outra forma de amenizar o quadro é diminuir a testosterona livre (TL), elevando os valores séricos da SHBG (contraceptivos hormonais por via oral).<sup>24</sup>

Os contraceptivos hormonais são muito eficazes, pois diminuem os níveis de LH circulante e, portanto, a síntese androgênica de origem ovariana. Preferem-se os contraceptivos que possuem atividade antiandrogênica, como a ciproterona, a clormadinona e a drospirinona, para um efeito cosmético mais rápido. Além de bloqueio hipotálamo-hipofisário, eles também promovem a inibição da 5-alfa-redutase. Além disso, esses contraceptivos por via oral também podem elevar a SHBG e diminuir a fração livre de androgênios. Contudo, outros contraceptivos em longo prazo (mais de 2 anos) também podem ter benefícios similares, como o levonorgestrel, que teria pequena

ação androgênica.<sup>24</sup> Entretanto, muitas pacientes abandonam o tratamento quando os resultados não são bons em curto prazo. Em casos de hiperandrogenismo persistente ou mais acentuado, acrescentar citrato de ciproterona ao tratamento é uma boa opção, pois ele ocupa os receptores de androgênios. Recomenda-se a dose de 25 a 100 mg, principalmente na primeira fase do ciclo (do 5º ao 15º dia). Algumas pacientes podem ter irregularidade menstrual, havendo a necessidade de se associar um contraceptivo hormonal combinado oral para estabilizar o endométrio.<sup>25</sup>

A espirolactona é antagonista da aldosterona e compete com os receptores de androgênios. A dose recomendada é de 50 a 200 mg/dia, podendo até ser menor quando associada a outros medicamentos. A flutamida tem várias ações, como interferência na síntese e no bloqueio dos receptores de androgênios. Empregam-se doses de 250 mg, duas vezes ao dia. Contudo, esse medicamento é hepatotóxico e deve ser monitorado frequentemente (a cada 3 meses); quando associado à ciproterona ou a outros fármacos, os resultados são gratificantes.<sup>25,26</sup>

Em geral, os medicamentos antiandrogênicos podem ter efeitos colaterais no sistema gastrointestinal (diarreia, náusea, vômitos, aumento de transaminases), no ciclo menstrual e na libido. A finasterida inibe a 5-alfa-redutase (2,5 a 5 mg/dia) e não produz tantos efeitos colaterais, e também pode ser ministrada concomitantemente a outros medicamentos, amenizando o hiperandrogenismo.<sup>27</sup>

Em relação ao bloqueio das suprarrenais nos defeitos enzimáticos, recomendam-se hidrocortisona, dexametasona e prednisona, em doses adequadas, para normalizar os níveis de 17-hidroxiprogesterona e melhorar os sintomas clínicos. A hidrocortisona tem menor impacto na massa mineral óssea das adolescentes.<sup>28</sup>

A prednisona pode ser empregada nas doses de 2,5 a 5,0 mg/dia, mas, em alguns casos, necessita-se de doses maiores. Outra opção é a dexametasona, que quase sempre é suficiente na dose de 0,25 a 1 mg/dia (o medicamento deve ser tomado à noite). Como a causa não desaparece, o tratamento é crônico. Em alguns casos, pode-se interromper o tratamento e manter apenas a supressão de androgênios gonadais por longo período. É importante lembrar que o uso de corticosteroide, em longo prazo, pode levar à alteração da massa mineral óssea da paciente.<sup>29</sup>

Nos casos de tumores, indica-se a extirpação cirúrgica; a ooforectomia é preconizada nos casos de hiperplasia corticoestromatosa dos ovários na pós-menopausa. Não se recomenda o *drilling* cirúrgico para o tratamento do hirsutismo na SOP, visto que esse tratamento não é eficaz para amenizar o hiperandrogenismo cutâneo e pode ser fator de infertilidade por diminuição folicular e/ou aderências pélvicas (fator peritoneal).<sup>29</sup>

### Terapia complementar

Em geral, o apoio psicológico é fundamental para aderência ao tratamento e para aumento da autoestima das mulheres. Concomitantemente ao tratamento sistêmico, pode-se efetuar o tratamento tópico (local) com cremes contendo antiandrogênios, como ciproterona (2 a 5%), espirolactona (2 a 5%) e estrogênios. A eflornitina desacelera o crescimento dos pelos, pois age diretamente no folículo piloso.<sup>30</sup>

Água oxigenada a 20 volumes não só clareia os pelos como retarda o seu crescimento. A depilação manual pode estimular o crescimento de outros pelos. Portanto, recomenda-se a depilação definitiva (elétrica ou a *laser*), que fornece excelentes resultados. Todavia, só deveria ser efetuada após o tratamento hormonal por 4 a 6 meses, para diminuir a espessura dos pelos antigos e evitar o crescimento de novos pelos.<sup>30</sup>

## Referências bibliográficas

1. Silva JS, Fonseca AM, Bagnoli VR, Cavalcanti AL, Soares JM, Barakat EC. Sexuality in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Einstein* 2010; 8(4 Pt 1):397-403.
2. Khomami MB, Tehrani FR, Hashemi S, Farahmand M, Azizi F. Of PCOS symptoms, hirsutism has the most significant impact on the quality of life of Iranian women. *PLoS One* 2015; 10(4):e0123608.
3. Lin LH, Barakat MC, Maciel GA, Soares JM Jr, Barakat EC. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 120(2):115-8.
4. Dušková M, Pospíšilová H. The role of non-aromatizable testosterone metabolite in metabolic pathways. *Physiol Res* 2011; 60(2):253-61.
5. Zhang X, Lanter JC, Sul Z. Recent advances in the development of selective androgen receptor modulators. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19(9):1239-58.
6. Charlier TD, Cornil CA, Patte-Mensah C, Meyer L, Mensah-Nyagan AG, Balthazart J. Local modulation of steroid action: rapid control of enzymatic activity. *Front Neurosci* 2015; 9:83.
7. Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira MD. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(2):97-107.
8. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogenism in women. *Presse Med* 2013; 42(11):1487-99.
9. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2):R79-91.
10. Agapova SE, Cameo T, Sopher AB, Oberfield SE. Diagnosis and challenges of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Semin Reprod Med* 2014; 32(3):194-201.
11. Rachon D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120(4):205-9.
12. Lumezi BG, Pupovci HL, Berisha VL, Goçi AU, Gerqari A. Acne in hirsute women. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31(6):356-61.
13. Simpson JL. Molecular approach to common causes of female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16(5):685-702.

14. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P; French Endocrine Society. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71(1):2–7.
15. Rehme MF, Pontes AG, Corrente JE, Franco JG Jr, Pontes A. [Contribution of hyperandrogenism to the development of metabolic syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; 35(12):562–8.
16. Drosdzol-Cop A, Słdło-Stawowy A, Sajdak D, Skrzypulec-Plinta V. [Diagnosing polycystic ovary syndrome in adolescent girls]. *Ginekol Pol* 2014; 85(2):145–8.
17. Mayer SB, Evans WS, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future. *Womens Health (Lond Engl)* 2015; 11(2):137–49.
18. Kowalczyk R, Skrzypulec-Plinta V, Nowosielski K, Lew-Starowicz Z. Sexuality in women with polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol* 2015; 86(2):100–6.
19. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(5):847.e1–10.
20. Atrio J. Accounting for anovulation and vaginal thinning during depot medroxyprogesterone acetate use. *J Infect Dis* 2015; 211(5):850.
21. Soares JM Jr, Sá MF, Baracat EC. Should insulin resistance be always treated in polycystic ovary syndrome? *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; 36(2):47–9.
22. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, Eljkemans MJ, de Rijke YB, Lentjes EW et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril* 2014; 102(5):1444–51.e3.
23. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin—clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life* 2015; 8(2):187–92.
24. Moran LJ, Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ et al. Steroidal contraceptive use is associated with lower bone mineral density in polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2015 [epub ahead of print].
25. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am* 2015; 99(1):221–35.
26. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Sundaresh V, Wang AT, Erwin PJ et al. Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12):4646–54.



27. Lakryc EM, Motta EL, Soares JM Jr, Haider MA, de Lima GR, Baracat EC. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(1):57-63.
28. Reznik Y. [Treatment of adrenal deficiency: To what issues? By which therapeutic means?]. *Presse Med* 2014; 43(4 Pt 1):438-43.
29. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Esobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A et al; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(4):P1-29.
30. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am J Med* 2014; 127(10):912-9.

# 20 Síndrome dos ovários policísticos

SEBASTIÃO FREITAS DE MEDEIROS

## **Introdução**

Na primeira tentativa de padronizar o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos (SOP), proposta em reunião de especialistas em abril de 1990, os National Institutes of Health (NIH) definiram como critérios: 1) anovulação crônica, 2) clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne e alopecia androgênica) e/ou hiperandrogenemia e 3) exclusão de causas secundárias como hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, alterações da função adrenal e tumores de ovários ou adrenal.<sup>1</sup> Como essa definição não fazia menção aos aspectos ultrassonográficos ovarianos, não obteve grande aceitação na Europa. Assim, em 2003, a American Society for Reproductive Medicine (ASRM) e a European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) realizaram reunião para consenso, em Roterdã. Essa reunião resultou na proposta consensual de que o diagnóstico da SOP deve incluir pelo menos dois dos seguintes critérios: a) oligo-ovulação ou anovulação, b) sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo, c) ovários policísticos à ultrassono-

grafia. Como proposto nessa reunião, ovários policísticos têm, na definição, a presença, em pelo menos um ovário, de 12 ou mais folículos com diâmetros entre 2 e 9 mm e/ou aumento no volume ovariano > 10 mL. O consenso de Roterdã manteve os mesmos critérios de exclusão: hiperprolactinemia, disfunções de tireoide, hiperplasia adrenal congênita clássica e não clássica, síndrome de Cushing e tumores de ovário ou adrenal secretores de androgênios.<sup>2</sup>

Os critérios de Roterdã expandiram os dos NIH, incluindo pacientes com mais dois fenótipos: (a) pacientes com ovários policísticos, hiperandrogenismo e ovulação normal e (b) pacientes com ovários policísticos e oligo ou anovulação, sem sinais de hiperandrogenismo. A possibilidade de que esses dois fenótipos deveriam de fato ser ou não considerados para diagnóstico da SOP foi examinada recentemente e constatou-se a inexistência de dados robustos na literatura corroborando a inclusão dos pacientes apenas com ovários policísticos à ultrassonografia sem sinais de hiperandrogenismo, ainda que possam ter oligo ou anovulação (Tabela 1).<sup>3,4</sup> Por fim, têm-se atualmente como critérios para definir a SOP: a) hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, b) oligo ou anovulação e/ou ovários policísticos à ultrassonografia e c) exclusão de hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, hiperplasia adrenal de manifestação tardia e tumores de ovário e adrenal produtores de androgênios.<sup>5</sup>

TABELA 1 Critérios diagnósticos da síndrome dos ovários policísticos, segundo os consensos de NIH, Roterdã e Sociedade AE-SOP<sup>1</sup>

NIH <sup>1</sup>	Roterdã <sup>2</sup>	Sociedade AE-SOP <sup>3</sup>
Presença de dois critérios	Presença de dois dos três critérios	Presença de dois critérios
1. Disfunção menstrual	1. Disfunção menstrual	1. Disfunção menstrual e/ou ovários policísticos

(continua)

**TABELA 1** Critérios diagnósticos da síndrome dos ovários policísticos, segundo os consensos NIH, Roterdã e Sociedade AE-SOP<sup>I</sup> (continuação)

NIH <sup>II</sup>	Roterdã <sup>III</sup>	Sociedade AE-SOP <sup>IV</sup>
2. Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo	2. Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo	2. Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo
3. Ovários policísticos		

I Para todos os consensos, a síndrome dos ovários policísticos é um diagnóstico de exclusão.

II National Institutes of Health Consensus Conference.<sup>1</sup>

III The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group.<sup>2</sup>

IV The Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society.<sup>6,7</sup>

**Epidemiologia**

A SOP tem início entre 15 e 17 anos de idade, ou mesmo antes, seguindo a menarca. Achados clínicos e laboratoriais da SOP são observados em 2 a 15% das mulheres em idade reprodutiva (Tabela 2), em cerca de 10% das adolescentes<sup>8-10</sup> e em 1 a 7,5% da população geral.<sup>11</sup> Essa variabilidade é atribuída a vários fatores: etnia, dificuldade na padronização do diagnóstico e heterogeneidade na apresentação dos sintomas e sinais clínicos adotados.

**TABELA 2** Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em diferentes populações

País	População	Prevalência	Autores
Estados Unidos	18 a 45 anos		Knochenhauer et al., 1998
	Branças	4,7	
	Negras	3,4	
Estados Unidos	18 a 45 anos		Azziz et al., 2004
	Branças	8,0	
	Negras	4,8	
Grécia	17 a 45 anos	6,8	Diamanti-Kandarakis et al., 1999
Inglaterra	18 a 25 anos	8,0	Michelmores et al., 1999

(continua)

TABELA 2 Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em diferentes populações (continuação)

País	População	Prevalência	Autores
Espanha	18 a 45 anos	6,5	Asunción et al., 2000
China	20 a 45 anos	2,2	Chen et al., 2008 <sup>9</sup>
Austrália	27 a 34 anos	11,9	March et al., 2010 <sup>10</sup>
Irã	18 a 42 anos	15,2	Mehrabian et al., 2011

**Etiopatogenia**

A causa da SOP ainda não é conhecida, mas admite-se que seja multifatorial, podendo ser consequência de:

- hiperativação do sistema relacionado ao estresse e à liberação hipotalâmica do hormônio liberador da corticotrofina (CRH);
- diminuição do tono dopaminérgico hipotalâmico;
- alterações nos pulsos de liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH);
- resistência à insulina com hiperinsulinismo;
- hipersensibilidade das células ovarianas às gonadotrofinas;
- ação local anormal dos moduladores (amplificadores e atenuadores) das gonadotrofinas.

Estudos recentes consideram ainda a hipótese genética envolvendo mutações nos genes ligados à esteroidogênese (*CYP17*, *CYP11A*), ao metabolismo dos carboidratos (receptor de insulina, *insulina-variable nucleotide tandem repeat*, fator de necrose tumoral alfa) ou na regulação e ação das gonadotrofinas (subunidades beta-LH, beta-FSH). Entre os mecanismos propostos, estão:

- a transmissão autossômica dominante;
- a dominância ligada ao cromossomo X;

- a transmissão poligênica;
- influência de fatores ambientais.

As alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano com maior frequência dos pulsos do hormônio luteinizante (LH) resultam na elevação dos níveis basais dessa gonadotrofina, estímulo monotônico do LH sobre as células teca e maior secreção de testosterona e androstenediona nessas células.<sup>12</sup> Como a ação do hormônio foliculoestimulante (FSH) não se modifica ou mesmo diminui, há menor aromatização dos androgênios na granulosa e acúmulo deles na circulação.<sup>13</sup> Substâncias que atuam localmente nos ovários, como insulina e fatores do crescimento, podem amplificar a ação do LH e modular a ação das enzimas esteroideogênicas nas células da teca e granulosa.<sup>14</sup> Em relação à função do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal na SOP, parece não haver alteração na pulsatilidade do CRH, permanecendo normais os níveis basais do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). No entanto, parece haver hiperatividade adrenal generalizada, com amplificação local do estímulo do ACTH<sup>15</sup> ou aceleração do catabolismo do cortisol,<sup>16</sup> como mecanismos responsáveis pela elevação dos androgênios adrenais na SOP, principalmente da deidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (DHEAS).<sup>17</sup>

Nas adrenais, a síntese de cortisol (F) e deidroepiandrosterona (DHEA) requer ação das enzimas de clivagem das cadeias laterais do colesterol-P450<sub>sc</sub> (CYP11A1) e citocromo P450<sub>c17</sub>-alfa (CYP17A1). Apesar de a enzima P450<sub>c17</sub>-alfa ter maior expressão na camada fasciculada do que na reticulada, apenas a camada reticulada sintetiza androgênios.<sup>18</sup> A enzima P450<sub>c17</sub>-alfa possui atividades 17-alfa-hidroxilase e 17,20-liase,<sup>19</sup> sendo maior atividade 17-alfa-hidroxilase na fasciculada e atividades 17-alfa-hidroxilase e 17,20-liase equivalentes na camada reticulada.<sup>19</sup> Por ação da 17-alfa-hidroxilase, a P450<sub>c17</sub>-alfa liga e metaboliza rapidamente pregnenolona (PE) e progesterona

(P4) em 17-alfa-hidroxipregnenolona (17-alfa-OHPE) e 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-alfa-OHP4); mais lentamente, via 17,20-liase, converte esses dois substratos em DHEA e androstenediona (A) (Figura 1).<sup>20</sup>

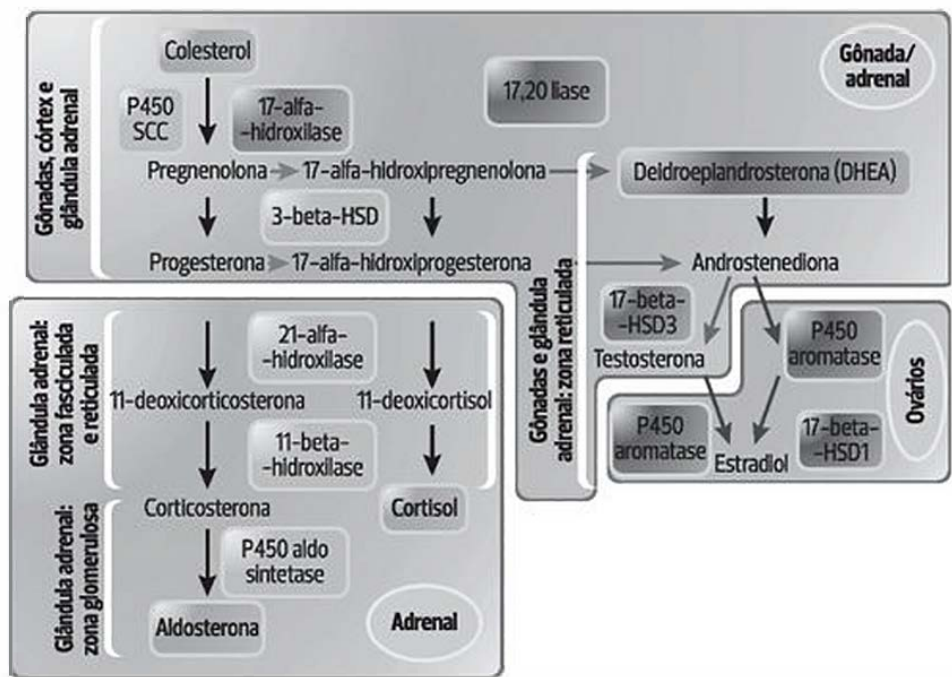


FIGURA 1 Representação esquemática da esteroidogênese adrenal e ovariana.

Fonte: modificada de Medeiros et al.<sup>20</sup>

## Diagnóstico da SOP

### Quadro clínico

Em atendimento ao conceito, a SOP pode manifestar-se por meio de:

- amadurecimento sexual mais precoce (57%);
- obesidade androide (28 a 41%);
- acne (19 a 37%);

- *acanthosis nigricans* (5 a 50%);
- hirsutismo (51 a 68% nas caucasianas, 10 a 20% nas orientais);
- alopecia androgênica (5 a 8%);
- amenorreia primária associada à obesidade (14%);
- amenorreia secundária (19 a 51%);
- oligomenorreia, habitualmente desde a menarca (26 a 46%);
- acrocórdones (1 a 5%);
- abortamento habitual ou recorrente (30 a 50%).

A Figura 2 apresenta algumas condições relacionadas à SOP que são potencialmente perigosas e devem ser reconhecidas precocemente.



FIGURA 2 Manifestações da síndrome dos ovários policísticos em diferentes períodos da vida.  
PAI-1: Inibidor do ativador do plasminogênio.

Aspectos laboratoriais

- Androgênios normais ou elevados;
- hiperinsulinemia basal;



- curva insulínica anormal ao teste de sobrecarga com glicose;
- hipersecreção de LH;
- diminuição de secreção de FSH;
- dislipidemia.

Nesse aspecto, a busca e a definição da fonte do hiperandrogenismo são importantes, já que algumas condições bem caracterizadas, como a síndrome de Cushing, tumor secretor de androgênios e deficiência enzimática clássica e não clássica, devem ser excluídas para se fazer o diagnóstico correto da SOP<sup>1</sup> e programar conduta terapêutica adequada.<sup>21,22</sup> Androgênios elevados são encontrados em 75 a 82% das pacientes. Uma comparação dos aspectos hormonais em mulheres com SOP e androgênios normais ou elevados é mostrada na Tabela 3. Aspectos laboratoriais e antropométricos relacionados ao dismetabolismo e risco da doença cardiovascular estão na Tabela 4.

**TABELA 3** Comparação das características hormonais em pacientes com síndrome dos ovários policísticos com e sem hiperandrogenismo<sup>20</sup>

Hormônios	Pacientes normoandrogênicas			Pacientes hiperandrogênicas			p <sup>b</sup>
	n	$\bar{x}$	DP	n	$\bar{x}$	DP	
TSH (mUI/mL)	36	2,50	1,31	72	2,19	1,16	0,233
Tiroxina livre (pmol/L) <sup>a</sup>	35	14,56	1,16	62	14,23	1,46	0,224
Prolactina (nmol/L) <sup>a</sup>	37	0,48	0,25	75	0,43	0,21	0,268
LH (mUI/mL) <sup>a</sup>	38	6,66	1,91	74	9,32	1,69	<0,0001
FSH (mUI/mL) <sup>a</sup>	38	6,10	1,49	74	5,64	1,39	0,118
Relação LH:FSH	38	2,57	1,54	74	2,85	1,41	0,352

(continua)

**TABELA 3** Comparação das características hormonais em pacientes com síndrome dos ovários policísticos com e sem hiperandrogenismo<sup>20</sup> (continuação)

Hormônios	Pacientes normoandrogênicas			Pacientes hiperandrogênicas			p <sup>b</sup>
	n	$\bar{x}$	DP	n	$\bar{x}$	DP	
Testosterona total (nmol/L)*	35	1,50	0,50	74	2,20	1,04	<0,0001
SHBG (nmol/L) <sup>a</sup>	35	39,35	1,67	43	25,38	1,70	<0,0001
FAI (%)	31	4,16	1,77	63	10,17	5,86	<0,0001
Cortisol (nmol/L)*	35	347,80	139,40	78	358,90	172,10	0,717
17-hidroxipregnenolona (nmol/L)*	17	4,98	2,80	34	6,07	3,55	0,239
17-hidroxiprogesterona (nmol/L) <sup>a*</sup>	35	3,36	1,60	76	4,74	1,66	<0,0001
11-deoxicortisol (nmol/L) <sup>a*</sup>	32	61,3	17,3	44	72,9	17,1	0,004
DHEAS (mcmol/L)*	36	3,74	1,54	71	5,31	2,70	0,0002
Androstenediona (nmol/L)*	34	5,15	1,51	75	11,49	4,96	<0,001
Estradiol (nmol/L)*	31	162,51	64,80	50	191,97	97,0	0,105
Progesterona (nmol/L)*	31	2,23	1,46	61	1,86	1,15	0,224
Insulina (pmol/L)	32	61,29	1,92	71	82,14	1,96	0,0001

<sup>a</sup>Os dados foram transformados em logaritmo para atender à distribuição de Gauss.

<sup>b</sup> Teste de Welch não pareado.

\* Para converter unidades Internacionais gravimétricas (UI) para unidades 0,0347 para testosterona total; 0,0271 para DHEAS, 0,0301 para 17-OHPE, 0,0303 para 17-OHP4, 0,0349 para androstenediona, 0,02886 para 11-Doc, 27,59 para cortisol, 3,671 para estradiol, 3,18 para progesterona, 0,04348 para PRL, 12,87 para tiroxina livre e 6,945 para insulina.

TSH: hormônio estimulador da tireoide; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculoestimulante; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; FAI: índice de androgênios livres; DHEAS: sulfato de deidroepiandrosterona; DP: desvio-padrão.

TABELA 4 Comparação das variáveis bioquímicas e antropométricas entre mulheres normais e mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP)<sup>a</sup>

Variáveis*	Normais (n= 72)		PCOS (n= 179)		p†
	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP	
Idade (anos)	30,50	5,10	27,08	5,45	< 0,001
Peso (kg)	62,33	8,68	76,72	18,04	<0,001
IMC	23,92	3,30	30,24	7,06	<0,001
Área sob o corpo (m²)	1,652	0,116	1,813	0,213	<0,001
Cintura (cm)	73,59	9,80	88,92	16,15	<0,001
Quadril (cm)	98,69	6,83	108,2	13,22	<0,001
Razão cintura:quadril	0,736	0,068	0,814	0,08	<0,001
Índice de condutividade	1,080	0,88	1,176	0,109	<0,001
Massa gorda (%)	35,9	29,89	38,69	7,9	0,077
HbA1C (%)	4,954	0,406	6,072	1,411	<0,001
Glicose em jejum (nmol/L)	4,65	0,406	5,14	0,82	<0,001
Insulina em jejum (nmol/L)	47,898	24,88	106,41	58,94	<0,001
HOMA-IR	0,897	0,444	1,98	1,09	<0,001
HOMA%B	101,89	38,523	140,94	52,66	<0,001
HOMA%S	139,26	68,61	77,47	49,25	<0,001
HDL-C (mmol/L)	1,307	0,279	1,138	0,263	<0,001
TG (mmol/L)	1,11	1,06	1,468	0,785	0,019
Testosterona total (nmol/L)	1,051	0,495	2,05	0,88	<0,001
Testosterona livre (nmol/L)	0,0145	0,01	0,056	0,042	<0,001
FAI (%)	2,10	1,93	8,34	0,555	<0,001
C-peptídeo (nmol/L)	0,441	0,168	0,853	0,401	<0,001

\* HbA1C: hemoglobina glicada; HDL-C: aumento da densidade lipoproteica associada ao colesterol; TG: triglicérides, IMC: índice de massa corpórea; FAI: índice de androgênio livre; HOMA: modelo de avaliação da homeostase; DP: desvio-padrão.

† Teste de Welch não pareado.

Para converter os valores Internacionais gravimétricos (UI) para unidades, divide-se pelos fatores individuais como segue: 0,0555 para glicose; 6,974 para insulina; 0,0347 para testosterona total e livre; 0,333 para C-peptídeo; 0,0301 para TG; 0,0259 para HDL-C.

Para o diagnóstico preciso da SOP, uma investigação racional e sistemática deve ser adotada.<sup>23</sup> Veja síntese na Tabela 5.

**TABELA 5** Investigação sistemática da síndrome dos ovários policísticos<sup>23</sup>

**História e exame físico**

- Verificar início peripuberal da disfunção menstrual
- Excluir outras causas de sangramento anormal
- Excluir gravidez, nos casos com atraso menstrual ou amenorreia
- Verificar sinais clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne)
- Verificar sinais clínicos de hiperinsulinemia (*acanthosis nigricans*)
- Determinar índice de massa corpórea e razão cintura:quadril

**Avaliação endócrina**

- Avaliar funções da adrenal e tireoide
- Verificar existência de hiperprolactinemia
- Quantificar androgênios e SHBG

**Verificação da resistência à insulina**

- Estimar razão glicose em jejum:insulina em jejum
- Calcular HOMA =  $\frac{Go \cdot Io}{K}$  (K= 22,5/mmol/L e mcU/mL): normal < 2,77
- Calcular QUICK =  $\frac{1}{\log Go + \log Io}$  : normal > 0,357

**Pesquisa da síndrome metabólica**

- Circunferência abdominal > 88 cm
- Triglicérides ≥ 150 mg/dL
- HDL-C < 50 mg/dL
- Glicemia em jejum: 110 a 126 mg/dL
- Glicemia de 2 h TTOG: 140 a 149 mg/dL
- Pressão arterial ≥ 130/≥ 85 mmHg

**Realização de ultrassonografia transvaginal**

- Avaliar aspecto e espessura endometrial
- Examinar aspecto ovariano, número e distribuição de folículos antrais

SHBG: globulina ligadora dos hormônios sexuais; HOMA: *homeostasis model assessment*; QUICK: *quantitative insulin sensitivity check index*; TTOG: teste de tolerância oral à glicose.

## Tratamento clínico da SOP

### Diretrizes gerais

As diretrizes para o tratamento da SOP devem obedecer aos princípios gerais de:

- proteger a mulher contra os fatores de risco de câncer endometrial, diabetes melito, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares;
- ter como alvo a etiologia;
- considerar o desejo de gravidez;
- assegurar suplementação/produção de progesterona;
- considerar a presença de:
  - hiperlipidemia;
  - hiperinsulinismo;
  - obesidade androide;
  - síndrome metabólica;
  - elevação de androgênios.

### Medidas gerais

O tratamento da SOP deve incluir medidas gerais e ser adequado ao perfil clínico, endócrino, metabólico e reprodutivo de cada paciente. Entre essas medidas gerais, devem-se:

- recomendar mudança de hábitos, estilo de vida;
- estimular a perda de peso ( $\geq 7\%$ );
- indicar técnicas de relaxamento, domínio do estresse;
- recomendar antidepressivos, ansiolíticos;
- aconselhar o uso de medidas cosméticas.

### Tratamento direcionado ao fenótipo da paciente

- a. Entre as pacientes com sinais clínicos de hiperandrogenismo isolado, a conduta pode variar entre:

- nenhum tratamento;
  - acompanhamento;
  - medidas cosméticas;
  - uso de antiandrogênios puros com ação na unidade pilossebácea.
- b.** Nas pacientes com hiperandrogenismo bioquímico (hiperandrogenemia), a conduta inclui:
- medidas cosméticas;
  - uso de anticoncepcional hormonal oral que contenha progestagênios destituídos de ação androgênica;
  - prevalecendo androgênios de fonte adrenal, pode-se associar dexametasona à combinação estrógeno-progestogênio.
- c.** Nas pacientes que desejam engravidar, pode-se utilizar o citrato de clomifeno ou inibidores da aromatase (letrozol). Na falha desses, associa-se gonadotrofinas, em dias alternados, nos 10 dias iniciais do ciclo estimulado.
- d.** Nas pacientes obesas, a diminuição do tecido adiposo é a principal meta. Recomendam-se dieta hipocalórica e atividade física de modo regular. Havendo hiperandrogenismo, deve-se dar preferência à espironolactona, particularmente se houver elevação dos níveis pressóricos.
- e.** Nas pacientes com hiperinsulinismo, deve-se prescrever dieta hipocalórica e sensibilizadores da ação da insulina. A biguanida metformina inibe a produção hepática de glicose sem elevar a secreção de insulina, amplifica o efeito da insulina na captação de glicose no músculo esquelético e adipócito e diminui a absorção intestinal de glicose.
- Clínica e laboratorialmente, com a administração de metformina, há:
- restabelecimento dos ciclos ovulatórios em algumas pacientes;
  - pequena redução do peso corpóreo;
  - elevação da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG);
  - redução dos androgênios;

- diminuição da insulina em jejum;
- inibição da enzima 17-hidroxilase.

Os efeitos adversos gastrointestinais da metformina são minimizados por sua ingestão durante as refeições e aumento gradual da dose diária. Essa biguanida está contraindicada na insuficiência renal e deve ser suspensa 2 dias antes de anestesia geral e após uso de contrastes contendo iodo.

A Tabela 6 resume o tratamento clínico da SOP conforme o perfil da paciente.

TABELA 6 Tratamento da síndrome dos ovários policísticos por fenótipo da paciente

Categoria de paciente	Conduta indicada
Sinais clínicos de hiperandrogenismo e androgênios normais	Nenhum tratamento Acompanhamento Medidas cosméticas Androgênios puros com ação na unidade pilosebácea
Hiperandrogenismo bioquímico adrenal	Medidas cosméticas Corticoterapia
Hiperandrogenismo ovariano	Medidas cosméticas Anticoncepcional hormonal oral
Irregularidade menstrual	Anticoncepcional hormonal oral
Obesidade	Dieta hipocalórica Atividade física regular Orlistate
Obesidade mórbida	Cirurgia bariátrica
Esterilidade pela anovulação	Tratamento de clomifeno ou letrozol e, se necessário, gonadotrofinas
Resistência à insulina	Dieta hipocalórica Sensibilizadores da ação da insulina

(continua)



TABELA 6 Tratamento da síndrome dos ovários policísticos por fenótipo da paciente (continuação)

Categoria de paciente	Conduta Indicada
Síndrome metabólica	Exercício físico Dieta pobre em carboidratos e lipídios Limitar consumo de álcool e sal Estatina, aspirina, anti-hipertensivo, se necessário

Tratamento cirúrgico da SOP

O tratamento cirúrgico envolve técnicas múltiplas e deve ser de exceção.<sup>24</sup> Todavia, é aceitável no caso de falhas das medidas clínicas. Em caso de opção pela cirurgia, é importante considerar o prejuízo sobre a reserva ovariana. Na obesidade mórbida refratária às medidas clínicas e dietéticas, deve ser considerada a possibilidade de cirurgia bariátrica (gastroplastia).

Conclusão

A SOP acomete diversos sistemas, colocando a paciente ainda jovem em risco para desenvolver diabetes melito tipo 2 e doenças cardiovasculares. Nesse cenário, os aspectos clínicos mais relevantes incluem a presença de acne, hirsutismo, infertilidade, *acanthosis nigricans*, obesidade androide, disglícemia e dislipidemia. A conduta não deve ser generalizada, mas individualizada ao fenótipo de cada paciente.

Referências bibliográficas

1. Zawadzki JK, Dunaf A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif AG, Haseltine F (eds.). Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwall Scientific, 1992; p. 377-84.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81(1):19-25.



3. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005; 83(5): 1343-6.
4. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome 2012:1-14.
5. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97(1):28-38.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4237-45.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2):456-88.
8. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasig RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Human Reprod* 1999; 14(9):2223-9.
9. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(1): 59-64.
10. March WA, Moore VM, Wilson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(2):54-51.
11. Futterweit W, Mechanick JL. Polycystic ovarian disease: etiology, diagnosis, and treatment. *Compr Ther* 1988;14:12.
12. de Medeiros SF, Medeiros MMWY. Anovulação crônica hiperandrogênica. *Reprod Clim* 2001; 16(2):85-91.
13. Jakimluk AJ, Wellman SR, Brzechffa PR, Magoffin DA. Aromatase mRNA expression in individual follicles from polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod* 1998; 4(1):1-8.
14. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(1):93-9.

15. Carmina E, Lobo RA. Pituitary-adrenal responses to ovine corticotropin-releasing factor in polycystic ovary syndrome and in other hyperandrogenic patients. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4(4): 225-32.
16. Gambineri A, Forlani G, Munarini A, Tomassoni F, Cognigni GE, Ciampaglia W et al. Increased clearance of cortisol by 5 $\beta$ -reductase in a subgroup of women with adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(3):210-8.
17. Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118(1):4-16.
18. Suzuki T, Susano H, Takeyama J, Kaneko C, Freije WA, Carr BR et al. Developmental changes in steroidogenic enzymes in human postnatal adrenal cortex: immunohistochemical studies. *Clin Endocrinol* 2000; 53(6):739-47.
19. Ratney WE, Carr BR, Sasano H, Suzuki T, Mason JL. Dissecting human adrenal androgen production. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(6):234-9.
20. Medeiros SF, Gil-Junior AB, Barbosa JS, Isalas ED, Yamamoto MM. New insights into steroidogenesis in normo- and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57(6):437-44.
21. Medeiros SF. Therapeutic aspects of hirsutism. *Femina* 1995; 23:611-20.
22. Gil-Junior AB, Rezende AP, Carmo AV, Duarte EI, Yamamoto MM, Medeiros SF. Adrenal androgen participation in the polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Gynecol Obstet* 2010; 32(11):541-8.
23. Medeiros SF. Síndrome dos ovários policísticos. PROAGO: Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia. Federação Brasileira de Associação de Ginecologia e Obstetrícia. Porto Alegre: Artmed/Panamericana, 2004.
24. Medeiros SF, Medeiros MM. Tratamento cirúrgico/laparoscópico de síndrome dos ovários policísticos. *Femina* 2002; 30(6):347-9.

# 21 Síndrome pré-menstrual/distúrbio disfórico pré-menstrual

PATRÍCIA DE MORAES DE ZORZI

HELENA VON EYE CORLETA

## Introdução

A síndrome pré-menstrual (SPM) acomete milhões de mulheres durante a vida reprodutiva em todo o mundo.<sup>1</sup> É um distúrbio crônico relacionado à ciclicidade menstrual, mais precisamente à fase lútea do ciclo, que costuma regredir após o início do fluxo menstrual.<sup>2</sup> Existem em torno de 300 sintomas relacionados descritos que variam em intensidade e abrangem alterações físicas, psicológicas e comportamentais. Para a maioria das mulheres, esses sintomas são autolimitados, mas em torno de 15% podem ser de moderados a severos, afetando suas atividades diárias e necessitando de atenção especial.<sup>3</sup> Os sintomas emocionais mais severos da SPM que causam prejuízo importante às atividades diárias em 4 a 14% das mulheres caracterizam o distúrbio disfórico pré-menstrual (DDPM).<sup>4</sup> O diagnóstico deste distúrbio foi incluído na 5ª edição do *Manual diagnóstico e estatístico de desordens mentais* (DSM-V).<sup>5</sup>

### **Epidemiologia**

A prevalência da SPM tem sido relatada em 30 a 40% da população feminina em idade reprodutiva<sup>6</sup> e em 20 a 32% das mulheres pré-menopáusicas.<sup>7</sup> Uma metanálise que incluiu 3.913 mulheres entre 15 e 54 anos e avaliou a prevalência de SPM por continentes encontrou a maior taxa na Ásia e a menor na Europa, mais especificamente na Suíça. A SPM parece estar relacionada a fatores físicos e socioculturais das pacientes. Quando os sintomas são intensos, afeta a qualidade de vida feminina e pode prejudicar o desempenho econômico e social dessas mulheres.<sup>8</sup>

### **Quadro clínico**

O quadro clínico da SPM pode abranger sintomas bastante variados entre queixas físicas, emocionais e comportamentais. As mais citadas são: distensão abdominal, mastalgia, retenção hídrica, cólicas, fadiga, cefaleia, náuseas, sudorese de extremidades, irritabilidade, ansiedade, alterações em apetite com desejo por doces ou sal, maior permanência em casa, aumento no consumo de álcool, alterações em libido, dificuldade de concentração, humor deprimido, labilidade emocional, tensão, piora da qualidade do sono, entre outros. Os sintomas costumam ser cíclicos, ocorrendo na fase lútea, e iniciam-se, geralmente, em torno de 6 dias antes da menstruação, resolvendo-se após o início do fluxo menstrual.<sup>7</sup>

### **Fisiopatologia**

As causas exatas dos distúrbios pré-menstruais são incertas. Existem diversas teorias que sugerem correlação entre esteroides sexuais ovarianos, neurotransmissores e prostaglandinas.<sup>3</sup> Alguns estudos sugerem predisposição familiar.<sup>9</sup> A ciclicidade ovariana é a teoria mais aceita, visto que os sintomas ocorrem na fase lútea e são aliviados quando ela chega ao fim. Além disso, a fisiopatologia não se

correlaciona com o evento da menstruação, uma vez que pacientes hysterectomizadas podem apresentar o distúrbio.<sup>2</sup> As pacientes com SPM parecem ser fisiologicamente mais sensíveis às flutuações de estrogênio e progesterona e tendem a expressar mais sintomas mesmo com dosagens normais desses hormônios.<sup>10</sup>

O estrogênio e a progesterona são esteroides sexuais que interagem com os neurotransmissores serotonina, noradrenalina e ácido aminobutírico (GABA). O estrogênio caracteriza-se por ser estimulante, enquanto as progestinas têm ação inibitória sob o sistema nervoso central. Redução da atividade serotoninérgica na fase lútea foi descrita, podendo ser responsável pelos sintomas psicoemocionais da SPM.<sup>3</sup> Além disso, a progesterona tem propriedades antimineralocorticosteroides e o estrogênio parece ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona. O aumento da aldosterona e da atividade plasmática da renina faz parte da hipótese da fisiopatologia da retenção hídrica e dos sintomas relacionados ao edema na SPM.<sup>11</sup>

Estudos controlados não encontraram diferenças nos níveis séricos de estrogênio, progesterona, hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculostimulante (FSH), globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG), sulfato de desidroepiandrosterona (s-DHEA), prolactina (PRL), cortisol, magnésio, zinco, vitaminas A, E, B6 e tiamina.<sup>2</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico, tanto da SPM como do DDPM, é clínico e baseado em anamnese e exame clínico adequados. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomenda que o diagnóstico seja realizado com base em um diário de sintomas anotados pela paciente por um período de 2 a 3 meses (Figura 1).<sup>12</sup> Além disso, devem-se excluir primariamente outras desordens que podem apresentar sintomas semelhantes como: depressão, ansiedade, hipotireoidismo, anemia, endometriose e cistos ovarianos.<sup>7</sup>

	Dias do ciclo menstrual														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Sintomas															
Deprimida, triste, desanimada															
Sem esperança															
Sensação de culpa															
Alteração brusca de humor															
Mais sensível emocionalmente															
Irritada ou com raiva															
Teve conflitos com pessoas															
Teve menos interesse em atividades cotidianas															
Dificuldade de concentração															
Sensação de cansaço, fadiga, letargia, sem energia															
Alteração do apetite															
Desejo por alimentos específicos															
Maior sonolência															
Dificuldade para dormir															
Sensação de estar sobrecarregada															
Sensação de perda de controle															
Dor em mamas															
Edema em mamas, sensação de inchaço, ganho de peso															
Dor de cabeça															
Dores musculares ou articulares															
Pelo menos um dos sintomas acima reduziu a produtividade na escola, no trabalho ou na rotina															
Pelo menos um dos sintomas acima interferiu no relacionamento com outras pessoas															
Fluxo menstrual: intenso (I), moderado (M), leve ou escape (L/E). Deixar em branco em dias sem sangramento															

FIGURA 1 Pontuar com uma nota de 1 a 6 em cada dia (1 = nem sempre; 2 = mínimo; 3 = leve; 4 = moderado; 5 = severo e 6 = extremo). Se a soma dos escores pontuar menos de 50, considerar outras hipóteses diagnósticas. Se o total for igual ou maior do que 50, repetir o diário por mais



**TABELA 1** Critérios para o diagnóstico de SPM conforme o American College of Obstetricians and Gynecologists<sup>12</sup>

Síndrome pré-menstrual	Distúrbio disfórico pré-menstrual
Presença de 1 ou mais sintomas	Pelo menos 5 dos seguintes sintomas:
Afetivos	- Depressão importante associada à desilusão ou à falta de solução para sua dor
- depressão, raiva, irritabilidade, ansiedade, confusão e Introversão	- Tensão e ansiedade em excesso
Somáticos	- Importante labilidade emocional
- mastalgia, distensão abdominal, cefaleia e edema	- Irritabilidade e raiva
	- Diminuição no Interesse por atividades do cotidiano ou Isolamento social
	- Falta de energia
	- Alteração em apetite (redução ou aumento)
	- Alteração em padrão do sono (hipersonia ou insônia)
	- Sensação de perda de controle
	- Dificuldade de concentração
	- Sintomas somáticos (distensão abdominal, mastalgia, cefaleia ou dores articulares)
Sintomas durante os 5 dias que precedem a menstruação em pelo menos 1 dos 3 últimos ciclos menstruais	
Sintomas aliviados em 4 dias do início da menstruação sem recorrência até o 13º dia do ciclo	
Sintomas presentes na ausência de uso de fármacos, hormônios, álcool ou drogas	
Presença de disfunção social ou econômica identificável	

**Tratamento**

O manejo inicial da SPM deve basear-se em educação e orientações de que a condição não é apenas imaginação da mulher. Além disso, mudanças no estilo de vida devem ser estimuladas, como a prática regular de exercícios aeróbicos, que, por aumentarem os níveis de endorfinas, podem auxiliar no alívio dos sintomas. Uma dieta equilibrada rica em fibras e evitando gorduras satu-



radas, doces e sal em excesso deve ser adotada, uma vez que esses alimentos aumentam a retenção hídrica e o edema, que são queixas comuns na SPM.<sup>2</sup>

Bebidas à base de cafeína e cola devem ser evitadas em função de serem estimulantes e poderem agravar a irritabilidade, a tensão e a insônia. Assim como o tabagismo, álcool e drogas podem agravar os sintomas psicológicos.<sup>2</sup>

Anticoncepcionais cíclicos ou contínuos fornecem níveis hormonais mais constantes em função de realizar supressão ovariana e podem ser utilizados como primeira linha de terapia em pacientes com SPM, principalmente para as pacientes que não desejam engravidar. A Food and Drug Administration (FDA) aprovou, para o tratamento de SPM, o uso de drospirenona (3 mg) associada ao etinilestradiol (20 mcg). A drospirenona apresenta atividade anti-mineralocorticosteroide, que pode auxiliar no combate aos sintomas relacionados à retenção hídrica.<sup>13</sup> Além disso, podem ser utilizados diuréticos como espironolactona e hidroclorotiazida para aliviar esses sintomas.<sup>3</sup>

A primeira linha de tratamento farmacológico para DDPM consiste em inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS).<sup>14</sup> Os ISRS aprovados pela FDA para o tratamento da DDPM são: fluoxetina, paroxetina e sertralina, que podem ser usados com benefícios tanto em esquema de terapia contínua quanto em uso intermitente (usados na fase lútea). Outros antidepressivos que mostraram benefício no tratamento da DDPM são: citalopram, clomipramina e venlafaxina.<sup>15</sup> Além desses, o uso em curto prazo de ansiolíticos como o alprazolam e a buspirona pode ser benéfico no controle sintomático de pacientes com ansiedade proeminente, mas requer cautela em pacientes com história de abuso de substâncias.<sup>3</sup>

Inibidores das prostaglandinas, como o ácido mefenâmico em doses de 250 a 500 mg, a cada 8 horas, também podem auxiliar na terapia de pacientes com SPM que apresentam dismenorreia, cefaleia ou outras dores e devem ser usados no período em que houver a manifestação desses sintomas.<sup>2</sup>

Estudos mostram redução em sintomas de SPM em pacientes que receberam suplementação de vitamina D, cálcio<sup>16,17</sup> e piridoxina (vitamina B6) quando comparadas a pacientes com baixa ingestão e com placebo.<sup>18</sup> Estímulo ao aumento da ingestão ou mesmo à suplementação dessas substâncias pode ser considerado na terapia da SPM.<sup>7</sup>

### Conclusão

A SPM engloba diversos sintomas físicos e psicossociais relacionados à segunda fase do ciclo menstrual, que variam em intensidade de desconforto leve a alterações com prejuízo importante nas atividades da paciente (nesse caso, sendo considerada DDPM). O diagnóstico é clínico e deve ser realizado com base em relato e/ou do histórico médico de pelo menos 3 ciclos menstruais da paciente e após excluir outras comorbidades que podem apresentar-se com sintomas semelhantes.

A terapia deve ser multidisciplinar com orientação, educação e mudanças em estilo de vida que beneficiem as pacientes independentemente da SPM, como dieta equilibrada, tempo de sono adequado, prática regular de exercícios e suspensão de tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. Além disso, contraceptivos hormonais são uma boa opção de tratamento para pacientes que desejam contracepção. Os ISRS são indicados em uso contínuo ou mesmo intermitente para controle dos sintomas psicoemocionais, embora, em alguns casos, possa ser necessária a terapia conjunta com psicoterapeutas e psiquiatras.

### Referências bibliográficas

1. Paiva SPC, Paula LB, Nascimento LLO. Tensão pré-menstrual (TPM): uma revisão baseada em evidências científicas. *Femina* 2010;38(6):311-5.
2. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, et al. *Rotinas em ginecologia*. 6.ed. São Paulo: Artmed;2011.

3. Schorge JO, Schaffer JL, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Ginecologia de Williams. Nova York: McGraw-Hill, 2008. 1190 p.
4. Chung SH, Kim TH, Lee HH, Lee A, Jeon DS, Park J, et al. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in perimenopausal women. *J Menop Med* 2014;20(2):69-74.
5. Epperson CN, Steiner M, Hartlage SA, Eriksson E, Schmidt PJ, Jones I, et al. Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. *Am J Psych* 2012;169(5):465-75.
6. Baker LJ, O'Brien PM. Premenstrual syndrome (PMS): a peri-menopausal perspective. *Maturitas* 2012;72(2):121-5.
7. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Phys* 2011;84(8):918-24.
8. Direkvand-moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Kalkhavadl S. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS) – A systematic review and meta-analysis study. *J Clin Diag Res* 2014;8(2):106-9.
9. Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry: J Men Science* 1993;162:481-6.
10. Schmidt PJ, Nleman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rublnow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(4):209-16.
11. Rosenfeld R, Livne D, Nevo O, Dayan L, Millout V, Lavi S, et al. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension* 2008;51(4):1225-30.
12. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG practice bulletin n. 15: premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):suppl 1-9.
13. Pinkerton JV, Gulco-Pabla CJ, Taylor HS. Menstrual cycle-related exacerbation of disease. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):221-31.
14. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Rickels K, Sondheimer SJ. Clinical subtypes of premenstrual syndrome and responses to sertraline treatment. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1293-300.
15. Rapkin AJ, Winer SA. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2008;9(3):429-45.
16. Bertone-Johnson ER, Chocano-Bedoya PO, Zagarins SE, Micka AE, Ronnenberg AG. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and premenstrual syndrome in a college-aged population. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):434-7.

17. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1246-52.
18. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *Br Med J* 1999;318(7195):1375-81.

## 22 Hiperprolactinemia

CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

### **Introdução – aspectos fisiológicos**

A prolactina (PRL) é um hormônio sintetizado e secretado principalmente nos lactotrófos, células da hipófise anterior. Os lactotrófos são similares em número em ambos os sexos e não se alteram significativamente com a idade, mas, durante a gestação e a lactação, eles sofrem hiperplasia. A PRL tem grande diversidade de ações em muitas espécies animais, incluindo osmorregulação, efeitos no desenvolvimento e no crescimento, efeitos metabólicos e ação na reprodução, porém sua ação mais conhecida se faz sobre a lactação. A PRL modula negativamente a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), hormônio responsável pelo estímulo hipofisário para produção de gonadotrofina, tendo importante papel no sistema reprodutivo, agindo também no corpo lúteo e no endométrio decidualizado.

O controle da síntese e da secreção da PRL é feito predominantemente por controle inibitório mediado pela dopamina, um neurotransmissor secretado no hipotálamo e que atinge a hipófise através do sistema portal. A

dopamina atua por meio de ligação aos receptores D2 presentes nos lactotrófos. A inibição causada pela dopamina, como sua ligação a esses receptores, constitui-se na base para o tratamento das condições não fisiológicas determinadas pela elevação dos níveis séricos de PRL. Outro fator inibitório conhecido é o ácido gama-aminobutírico (GABA).

A secreção de PRL é facilitada por mecanismos liberadores, como hormônio liberador de tireotrofina (TRH), serotonina, GnRH, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), opiáceos, angiotensina e estradiol (Figura 1).<sup>1-3</sup>

A PRL é um hormônio polipeptídico, contendo 198 aminoácidos e com peso molecular entre 22.000 e 23.000 KD. Essa é a molécula de PRL mais biologicamente ativa e normalmente representa ao menos 90% da PRL circulante. São conhecidas, porém, outras formas circulantes de PRL, classificadas de acordo com seu peso molecular ou com sua glicosilação. As formas de alto peso molecular, ou macroprolactina, também chamadas de *big* ou *big-big* PRL, representam formas di, tri ou poliméricas da molécula de PRL ligada a imunoglobulina (IgG). Essas moléculas grandes podem ser encontradas na



FIGURA 1 Principais fatores inibitórios e estimulatórios da prolactina.

TRH: hormônio liberador de tireotrofina; VIP: peptídeo intestinal vasoativo; GABA: ácido gama-aminobutírico.

circulação de indivíduos saudáveis (representando até 10% da PRL circulante) ou em situações de hiperprolactinemia, porém têm menor ligação com os receptores no organismo humano, com menor poder biológico que as formas com menor peso molecular, mas são detectadas nos ensaios laboratoriais. Esses conceitos são importantes na interpretação dos exames laboratoriais em relação ao quadro clínico apresentado pelas pacientes.<sup>2</sup>

### **Definição: hiperprolactinemia não fisiológica**

A elevação anormal dos níveis séricos de PRL é uma causa comum de disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário, com maior prevalência no sexo feminino.<sup>3-5</sup> Pode manifestar-se como alterações do ciclo menstrual, infertilidade e galactorreia. Essas queixas indicam ao médico a necessidade de investigação laboratorial dos níveis de PRL.

As manifestações de irregularidade menstrual resultam da interferência da PRL sobre a secreção pulsátil do GnRH, com consequente interferência na produção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículoestimulante (FSH), explicando manifestações como ciclos curtos (insuficiência lútea), ciclos longos (anovulação) ou mesmo amenorreia.

A inibição completa do eixo hipotálamo-hipofisário apresenta-se como amenorreia por hipogonadismo hipoestrogênico, com outras repercussões no organismo feminino, incluindo perda óssea em até 25% dos casos. Está relacionada com a duração e a severidade do hipogonadismo e não necessariamente é restaurada com a normalização da PRL, reforçando a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento adequado. Outros sintomas, como dispareunia, redução da lubrificação vaginal e diminuição de libido, também podem ocorrer nessa situação.<sup>4</sup>

Embora a galactorreia seja sempre lembrada, ela não está presente em muitos casos. A galactorreia é relatada em 30 a 80% das mulheres com hi-

perprolactinemia, mas, segundo alguns autores, é necessário aumento de PRL e presença de estrogênio para que ela ocorra. Nos casos de hipogonadismo crônico com deficiência estrogênica, mesmo com PRL elevada, paradoxalmente, pode haver bloqueio da galactorreia.<sup>3,6</sup>

Na presença de grandes tumores, podem estar presentes sintomas neurológicos decorrentes de compressão, como cefaleia e distúrbios visuais (perda de campo visual lateral).

### **Causas de hiperprolactinemia**

Fisiologicamente, a hiperprolactinemia ocorre em situações como amamentação, gravidez, coito, sono, alimentação, após exercício físico, estresse e estímulo repetido sobre os mamilos.<sup>3,4</sup>

As causas patológicas principais ocorrem por alteração no controle inibitório ou estimulatório da PRL ou ainda por alteração nas células produtoras de PRL.<sup>3-5</sup>

Devem ser lembrados como causas não fisiológicas da elevação dos níveis de PRL os adenomas hipofisários, o hipotireoidismo, o uso de algumas medicações e mesmo drogas ilícitas e a insuficiência renal e hepática, porém, em muitos casos, a hiperprolactinemia é idiopática (Figura 2).

Os prolactinomas (adenomas lactotrófos) são considerados a principal causa de elevação anormal dos níveis de PRL e respondem por aproximadamente 40% dos tumores hipofisários, mas outros tumores hipofisários podem levar ao aumento da PRL: tumores produtores de hormônio do crescimento (GH) (em 40% deles há aumento de PRL), tumores produtores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou mesmo em adenomas não secretores.

Um prolactinoma é considerado um macroadenoma quando tem 1 ou mais centímetros de diâmetro. Tumores menores são chamados de microadenomas (Figura 3).



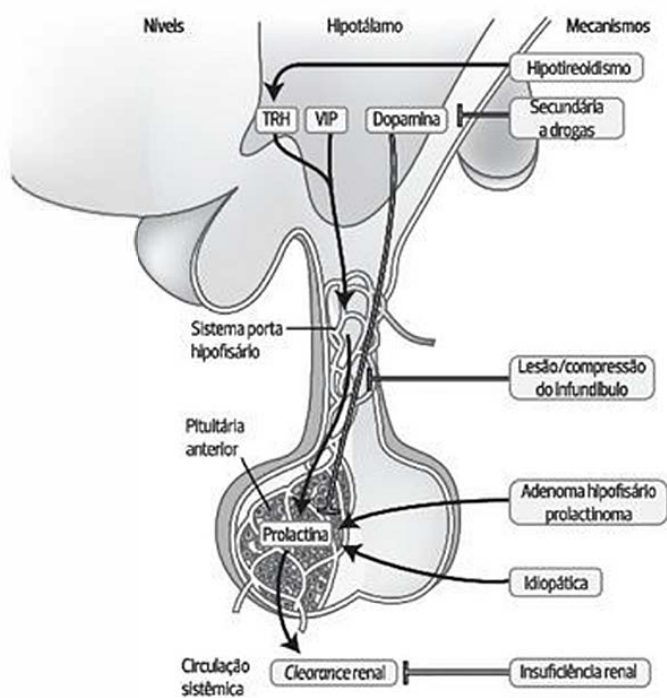


FIGURA 2 Principais causas de hiperprolactinemia.<sup>3-7</sup>

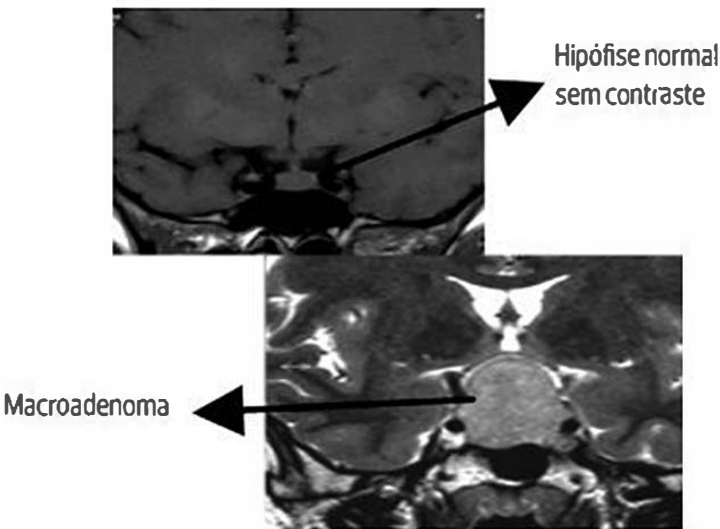


FIGURA 3 Macroadenoma hipofisário.

Inúmeros medicamentos podem causar elevação dos níveis séricos de PRL, seja por inibição ou depleção da dopamina, seja por estímulo direto na liberação de PRL ou por outros mecanismos. É importante citar alguns antidepressivos (tricíclicos, inibidores da monoaminaoxidase [MAO], inibidor de receptação de serotonina, sulpirida), neurolépticos e antipsicóticos (fenotiazidas, haloperidol, antipsicóticos atípicos), anti-hipertensivos (metildopa, verapamil) anti-histamínicos, opiáceos, cocaína, medicações de efeitos gastrointestinais (metoclopramida, domperidona, cimetidina, ranitidina), estrogênios. Atualmente, com o aumento das prescrições de medicações, em especial antidepressivos, essa causa deve ser sempre investigada no diagnóstico da hiperprolactinemia<sup>6,7</sup> (Tabela 1).

**TABELA 1** Prevalência de hiperprolactinemia com alguns antipsicóticos<sup>6-8</sup>

Antipsicóticos de primeira geração	
Clorpromazina, haloperidol 33 a 87%	
Antipsicóticos de segunda geração	
Amsulprida	~100%
Aripirazol	3,1 a 5%
Clozapina	< 5%
Olanzapina	6 a 40%
Quetiapina	0 a 29%
Risperidona	72 a 100%

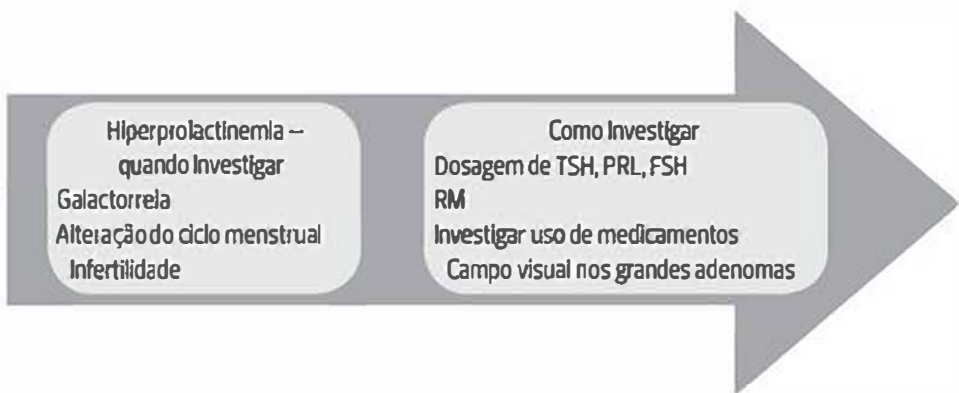
Além das causas citadas, também verifica-se hiperprolactinemia quando há lesões na hipófise decorrentes de radioterapia ou infiltração por outras doenças, anormalidades vasculares após traumatismo encefálico na síndrome da sela vazia ou ainda secundariamente a lesões e cicatrizes na parede torácica, na presença de cirrose hepática, insuficiência renal e epilepsia.

Quando não é possível estabelecer uma causa, diz-se que a hiperprolactinemia é idiopática. Em muitos casos, pode-se estar diante de um adenoma muito pequeno, ainda não diagnosticado nos exames de imagem.

Hiperprolactinemia pressupõe a elevação dos níveis séricos de PRL. No entanto, há situações em que os níveis medidos não têm correlação com os achados clínicos. É necessário ter atenção para os casos de níveis elevados sem qualquer manifestação clínica, quando se deve investigar a presença de macroprolactina, isto é, formas “grandes” da PRL, detectáveis nos exames laboratoriais, mas sem atividade biológica e que não necessitam de tratamento.<sup>6,8</sup>

**Diagnóstico**

Na suspeita de hiperprolactinemia, o diagnóstico é estabelecido por intermédio de dosagem de PRL, com níveis séricos acima do estabelecido como normal. Geralmente, uma única dosagem é suficiente para o diagnóstico, porém níveis pouco elevados ou inconsistência dos sintomas clínicos podem indicar a repetição da dosagem.



**FIGURA 4** Principais Indicações de Investigação de hiperprolactinemia e exames indicados para diagnóstico.<sup>4,6,9,10</sup>

TSH: hormônio estimulante da tireoide; PRL: prolactina; FSH: hormônio folículoestimulante; RM: ressonância magnética.

Em pacientes assintomáticas em que, por algum motivo, foi dosada a PRL, pode ser necessário solicitar dosagem de macroprolactina.<sup>4</sup>

É indicado dosar hormônio estimulante da tireoide (TSH) para exclusão do hipotireoidismo como causa de hiperprolactinemia e dosar FSH nos casos de amenorreia, para estabelecer a presença de hipogonadismo, além de diagnóstico diferencial com outras causas de amenorreia.

Excluir clinicamente outras causas, como uso de medicações, insuficiência renal ou cirrose. Na ausência dessas causas, está indicada a realização de exame de imagem da hipófise, preferencialmente ressonância magnética.

**Diagnóstico diferencial**

Em mulheres com níveis séricos elevados de PRL, o ginecologista deve fazer diagnóstico diferencial entre hiperprolactinemia idiopática ou secundária a adenoma produtor de PRL e outras causas de hiperprolactinemia, que terão acompanhamento e tratamento diferentes e geralmente realizado por outros especialistas. Na Tabela 2, constam os diagnósticos diferenciais principais.

**TABELA 2** Diagnóstico diferencial com outras causas de hiperprolactinemia

Doenças hipofisárias e hipotalâmicas	Medicações
<b>Hipofisárias</b>	<b>Antipsicóticos</b>
Acromegalia	Fenotiazidas
Doença de Cushing	Butirofenonas
Síndrome da sela vazia	Antipsicóticos atípicos
Hipofisite linfocítica	<b>Antidepressivos</b>
<b>Hipotalâmicas</b>	Tricíclicos
Adenomas não secretores	Inibidor de receptação de serotonina
Craniofaringeomas	Inibidores da MAO
Sarcoidose	Anti-hipertensivos
Histiocitose de células de Langerhans	Reserpina

(continua)

TABELA 2 Diagnóstico diferencial com outras causas de hiperprolactinemia (continuação)

Doenças hipofisárias e hipotalâmicas	Medicações
Outros tumores	Metildopa
RT	Verapamil
Secção da haste hipofisária	Outras medicações
	Metoclopramida
	Cocaína
	Opiáceos
Causas neurogênicas	Outras
Lesão espinhal	Gestação/pseudocese
Lesão da parede torácica	Hipotireoidismo
Estímulo de mamilo	Insuficiência renal crônica
	Cirrose
	Insuficiência adrenal

RT: radioterapia; MAO: monoaminaoxidase.

Tratamento

O tratamento deve ser feito em pacientes sintomáticos e é dependente da causa. Na presença de hiperprolactinemia consistentemente elevada em mulher com sintomas e etiologia decorrente de adenomas ou nas hiperprolactinemias idiopáticas ou ainda na síndrome da sela vazia, o tratamento é realizado pelo uso de agentes dopaminérgicos. Os objetivos do tratamento são redução dos níveis de prolactina, correção dos sintomas, restabelecimento da função gonadal e da fertilidade e redução do volume tumoral e de efeitos compressivos.<sup>4,6,9-15</sup>

É importante ressaltar que, em uma observação de 4 a 6 anos, 93% dos microadenomas não mostraram tendência a crescimento,<sup>13</sup> e, geralmente, quando há aumento do volume, há elevação da PRL sérica. Macroprolactinomas têm tendência a crescimento, e seu volume deve ser mais frequentemente avaliado. Ambos, na maior parte dos casos, podem ser tratados com agonistas dopaminérgicos.

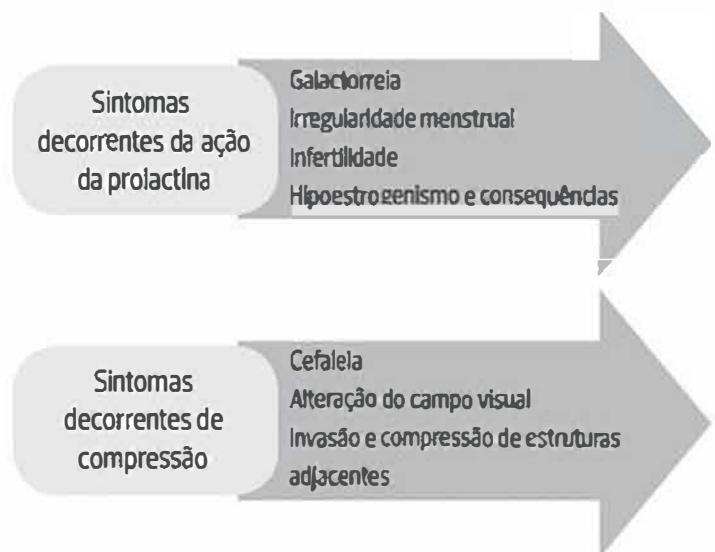


FIGURA 5 Indicações de tratamento da hiperprolactinemia.

Assim, o tratamento medicamentoso para hiperprolactinemia é realizado com agonistas do receptor de dopamina ou dopaminérgicos, dos quais os mais utilizados no Brasil são a cabergolina e a bromocriptina.

Classicamente, os receptores dopaminérgicos são divididos em receptores D1 e D2, porém mais três tipos de receptores com ação mais discreta na secreção de PRL são descritos. A inibição dopaminérgica é mediada por receptores dopaminérgicos D2 presentes nos lactotrófos, reduzindo a secreção de PRL e diminuindo o volume dos tumores produtores desse hormônio. Essa redução ocorre, em parte, por inibição do mecanismo secretório dos lactotrófos, mas é possível que os agonistas dopaminérgicos tenham atividade antimitótica.<sup>9,12</sup>

A bromocriptina foi o primeiro agonista dopaminérgico do receptor D2 a ser utilizado no manejo da hiperprolactinemia. Em razão da sua meia-vida curta, deve ser administrado em duas a três tomadas ao dia. Considerando-se que o tratamento da hiperprolactinemia é prolongado, essa posologia



reduz a adesão ao tratamento, facilitando erros ou mesmo abandono da medicação. Como efeitos adversos mais comuns, citam-se náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, congestão nasal e raramente sintomas psicológicos, como depressão. Para minimizar os efeitos colaterais, sugere-se que o tratamento seja iniciado com doses de 1,25 mg (1/2 comprimido) à noite, ao deitar, que seriam aumentadas para 2,5 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia após 7 a 10 dias. Os níveis de PRL seriam reavaliados em cerca de 8 semanas, e a dose seria reajustada gradativamente até normalização dos níveis de PRL.

A cabergolina é um derivado do ergot, que tem alta afinidade e especificidade por receptores D2, o que proporciona algumas vantagens em sua utilização, com profundo efeito inibitório sobre a secreção de PLR *in vitro* e *in vivo* e efeitos colaterais menos frequentes. Estudo comparativo relata abandono do tratamento por efeitos sistêmicos adversos em até 12% dos tratamentos com bromocriptina e em 3% com o uso da cabergolina.<sup>16,17</sup>

A cabergolina caracteriza-se por meia-vida plasmática longa, com duração prolongada de sua ação, de forma que uma única dose suprime secreção de PRL por até 21 dias. Em mulheres com hiperprolactinemia, a supressão máxima ocorre em 2 a 5 dias após a administração.<sup>18</sup>

Essa característica permite comodidade posológica: pode ser administrada em dose única ou duas vezes por semana, favorecendo a adesão ao tratamento.

Os efeitos colaterais mais comuns decorrentes dos agentes dopaminérgicos são: náusea, vômito, cefaleia, vertigem, fadiga ou fraqueza, dor abdominal ou dispepsia, boca seca, diarreia, depressão, mastalgia, fogachos, prurido, olhos secos, parestesia nas pernas e dispneia. Estudo comparativo mostra que os efeitos colaterais mais frequentes, náusea e vômito, são menos comuns com a cabergolina, o que parece estar relacionado à sua seletividade pelos receptores D2. Esse fato é de grande relevância na adesão ao tratamento,

com menor taxa de descontinuação em mulheres tratadas com cabergolina quando comparadas a mulheres tratadas com bromocriptina.<sup>17</sup>

Esse mesmo estudo mostrou que a cabergolina foi significativamente mais efetiva que a bromocriptina em termos de resposta bioquímica completa (normalização nos níveis séricos de PRL (83 vs 58%, respectivamente) e eficácia clínica (72 vs 52%). Das mulheres estudadas, 76% mostraram completa resposta bioquímica com cabergolina com dosagem  $\leq 0,5$  mg duas vezes por semana.<sup>17</sup>

Em um estudo placebo controlado, o tratamento com cabergolina (0.125 a 1,0 mg/duas vezes por semana) por 12 a 24 meses em pacientes com microadenomas mostrou normalização da PRL em 95% dos casos e restauração dos ciclos menstruais em 82% das pacientes com amenorreia.<sup>19</sup> Em outro estudo, a normalização da PRL foi obtida em 81% dos casos em 6 meses de tratamento, e a redução significativa do tumor em 92%.<sup>14</sup> Em estudo incluindo hiperprolactinemia idiopática e microadenomas, a normalização ocorreu respectivamente em 92 e 77% dos pacientes com tais etiologias.

Comparando a cabergolina à bromocriptina, em um estudo que incluiu 459 mulheres com hiperprolactinemia em tratamento de 24 semanas, a cabergolina induziu à normalização dos níveis de PRL em 83% comparação a 59% com bromocriptina, ciclos ovulatórios ou gravidez em 72 vs 52% para a bromocriptina, além de efeitos colaterais menos frequentes, menos severos e de menor duração.<sup>17</sup> Outros estudos mostram resultados semelhantes, atestando a maior eficácia terapêutica da cabergolina em relação à da bromocriptina.<sup>19,20</sup>

Como sugestão terapêutica, o tratamento com cabergolina pode ser iniciado com a dose de 1 comprimido de 0,5 mg em dose única semanal ou dividida em duas tomadas semanais. Outras medicações citadas na literatura são a quinagolida e a pergolida, geralmente não utilizadas.



A cirurgia e a radioterapia para macroadenomas são raramente indicadas e estão restritas à falta de resposta ao tratamento medicamentoso.

No acompanhamento dos pacientes, sugerem-se:

1. Medida periódica dos níveis séricos de PRL, iniciada 1 a 2 meses após o início do tratamento.
2. Adequação gradativa da dose do agente dopaminérgico, guiada pelos resultados dos exames de dosagem de PRL, até alcançar níveis séricos adequados de PRL e reversão da sintomatologia e do hipogonadismo.
3. Repetição da ressonância magnética dependendo da causa da hiperprolactinemia e da necessidade clínica, sendo sugerida a repetição em 3 meses para macroprolactinoma com aumento dos níveis de PRL após instituição do tratamento ou com novos sintomas e em 1 ano para os demais casos. Realização de campo visual em pacientes com macroadenomas com risco de compressão do quiasma óptico. Avaliação de comorbidades, como perda óssea.<sup>4</sup>

A retirada da medicação é extremamente discutível, sem consenso na literatura. Estudos sugerem avaliar a possibilidade de descontinuação em pacientes que tenham sido tratadas por pelo menos 2 anos, com normalização dos níveis de PRL e significativa redução do tumor, porém alertam que o risco de recorrência é de 26 a 69%.<sup>15,21,22</sup> Em função da recorrência, devem-se acompanhar as pacientes após a suspensão da terapêutica.

### **Inibição e supressão da lactação**

Por vezes, é necessário inibir a instalação da lactação ou suprimir a lactação fisiológica. Essas situações ocorrem por condições adversas: óbito fetal ou doenças do recém-nascido, doenças maternas ou mesmo por desejo da mulher. Nessas situações, frequentemente, indica-se a utilização de ago-

nistas dopaminérgicos. Estudos têm mostrado a superioridade da cabergolina sobre a bromocriptina com essa finalidade.<sup>23,24</sup> A dose indicada, nessas situações, é variável:

- para inibição da lactação: dose recomendada de 1 mg (2 comprimidos de 0,5 mg), administrados em dose única, no primeiro dia após o parto;
- para supressão da lactação estabelecida: dose recomendada de 0,25 mg (metade de 1 comprimido de 0,5 mg) a cada 12 horas durante 2 dias (dose total de 1 mg).

### Caso clínico

Mulher, 26 anos, procura atendimento relatando atividade sexual regular, sem método contraceptivo, há 2 anos, sem conseguir engravidar, o que causou a separação do casal. No momento, está sem parceiro e sem atividade sexual.

Menciona ter apresentado ciclos menstruais irregulares, a cada 45 a 90 dias, e há 1 ano está em amenorreia. Nega fogachos, nega galactorreia, nega dispareunia. Nega doenças crônicas conhecidas, nega doença inflamatória pélvica, nega cirurgias anteriores. G<sub>0</sub>P<sub>0</sub>A<sub>0</sub>. IMC = 24. Pilificação normal.

Hipóteses diagnósticas:

- esterilidade primária há 2 anos (causa hormonal/ovulatória? Causa tubária? Causa masculina?);
- amenorreia secundária a esclarecer (distúrbio ovulatório? Falência ovariana? Distúrbio central? Disfunção tireoidiana?).

Resultados de exames da paciente:

- FSH = 2 mUI/mL;
- PRL = 80 ng/mL;
- TSH = 3,5;

- ressonância magnética: tumor hipofisário de 8 mm;
- avaliação masculina: não disponível. Atualmente, sem parceiro;
- avaliação tubária: não realizada. Atualmente, sem desejo de gestação.

Diagnóstico final: amenorreia secundária à hiperprolactinemia por microadenoma hipofisário.

Tratamento: instituído tratamento medicamentoso com cabergolina, meio comprimido, 1 vez/semana. Solicitada nova dosagem de PRL em 2 meses.

1º retorno.

Resultado de PRL: 42 ng/mL. Paciente ainda em amenorreia.

A dose foi reajustada para 1 comprimido por semana. Novo retorno em mais 2 meses com nova dosagem de PRL.

2º retorno.

Paciente relata uma primeira menstruação após 70 dias do início do tratamento e segunda menstruação há 2 dias. Dosagem de PRL sérica de 20 ng/mL (normal). A dose foi mantida, e o retorno foi solicitado em 4 meses com nova dosagem de PRL.

3º retorno.

Paciente em tratamento há 8 meses, relatando ciclos menstruais regulares e normais há 5 meses. Nega efeitos colaterais da medicação. Nega cefaleia. Nega desejo de gestação e está bem com o tratamento.

Solicitado retorno em 4 meses com nova PRL e ressonância magnética (RM).

4º retorno.

Paciente relata ciclos menstruais regulares. RM mostra microadenoma de 4 mm. PRL = 4 ng/mL.

Recebe orientação de reduzir cabergolina para meio comprimido, 1 vez/semana. Nova dosagem em 2 meses.

### 5º retorno

Mantém ciclos menstruais regulares, sem outras queixas. PRL = 18 ng/mL. Mantida a medicação.

### Discussão do caso clínico

Mulheres com irregularidade menstrual e/ou esterilidade devem ser investigadas quanto à elevação dos níveis de PRL. No diagnóstico diferencial de amenorreia secundária associada à esterilidade, incluem-se as anovulações crônicas (de que a síndrome dos ovários policísticos é a principal), a redução da reserva folicular e/ou a falência ovariana (com diagnóstico por elevação dos níveis de FSH) e as disfunções hipotálamo-hipofisárias. Outro diagnóstico diferencial são as disfunções da tireoide, que mais frequentemente cursam com irregularidade menstrual e não com a ausência prolongada das menstruações, mas cujo diagnóstico deve ser investigado. O tratamento de escolha nas mulheres que não desejam gestação é a cabergolina e ele deve ser prolongado. Tanto a introdução da medicação quanto a retirada devem ser gradativas. Deve-se questionar, diante de longos períodos de irregularidade menstrual e amenorreia, a necessidade de avaliar massa óssea, uma vez que a amenorreia é hipoestrogênica, por bloqueio do eixo hipotálamo hipófise gonadal. É importante lembrar que no máximo 7% dos microadenomas têm caráter de evolução para macroadenomas. O restabelecimento do eixo gonadal pode levar inicialmente ao restabelecimento das menstruações para só depois haver ovulação repetidamente, ao longo dos meses.

### Referências bibliográficas

1. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11(6-7): A465-70.
2. Freernan ME, Kanylcska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80(4):1523-631.

3. Dalkin AC, Marshall JC. Medical therapy of hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;18:259-76.
4. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg DA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 273-88.
5. Tuomisto J, Mannisto P. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacological Review* 1985;37:249-301.
6. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2):265-73.
7. Besnard I, Audair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: Pathophysiology, clinical features and guidance. *Encephale* 2014;40(1):86-94.
8. Wleck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: Pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry* 2003;182:199-204.
9. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008;11(2): 209-18.
10. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advance in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27(5): 485-534.
11. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362(13):1219-26.
12. Schlechte J, el-Khoury G, Katholm, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(5):1021-26.
13. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation. *Drugs* 1995;49(2):255-79.
14. Höfle G, Gasser R, Mohsenipour I, Finkenstedt G. Surgery combined with dopamine agonists versus dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: a retrospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106(3):211-16.
15. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonist: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2247-52.
16. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33.

17. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996;14:228-38.
18. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari C, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(14):904-9.
19. Mattel AM, Ferrari C, Baroldi P, Cavioni V, Paracchi A, Galparoli C, Romano C et al. Prolactin-lowering effect of acute and once weekly repetitive oral administration of cabergoline at two dose levels in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(1):193-98.
20. Melis GB, Gambacciani M, Paoletti AM, Mais V, Sghedoni D, Fioretti P. Reduction in the size of prolactin-producing pituitary tumor after Cabergoline administration. *Fertil Steril* 1989;52(3):412-15.
21. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alborton A, Falsetti L, Ferrari C et al. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(6):534-41.
22. Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM, Scanlon MF, Davies JS. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(1):26-31.
23. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2428-36.
24. European Multicentre Study Group for cabergoline in lactation inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomized, double blind, multicenter study. *BMJ* 1991;302(6789):1367-71.

## **Lettura supplementar**

1. Giorda G, de Vicentis S, Motta T, Casazza S, Fadini M, D'Alborton A. Cabergoline versus bromocriptine in suppression of lactations after cesarean delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31(2):93-6.

# 23 Amenorreias

MARIO VICENTE GIORDANO

LUIZ AUGUSTO GIORDANO

SANDRA MARIA GARCIA DE ALMEIDA

JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR

EDMUND CHADA BARACAT

MARIO GÁSPARE GIORDANO

## **Introdução**

Amenorreia é um distúrbio menstrual que acomete aproximadamente 5% da população geral. Pode ser condição transitória, intermitente ou permanente.<sup>1</sup> A menstruação regular pressupõe que o sistema endócrino e anatômico feminino estejam hígidos. Para que haja fluxo menstrual mensal, é necessária a interação intensa e complexa entre vários sistemas do organismo feminino, desde o sistema nervoso central até a integridade anatômica dos órgãos genitais.

## **Definição, conceito e classificação**

A amenorreia pode ser classificada como exposto na Tabela I.

TABELA 1 Classificação das amenorreias<sup>1-3</sup>

Primária	Ausência de fluxo menstrual aos 13 ou 14 anos sem desenvolvimento puberal ou aos 15 a 16 anos com caracteres sexuais secundários desenvolvidos (mamas e pelos púbicos). Ainda, após 5 anos do aparecimento dos caracteres sexuais secundários, se eles surgiram antes dos 10 anos
Secundária	Ausência de fluxo menstrual em mulheres com ciclos previamente regulares, em intervalo superior a 90 dias

Quando presentes sinais e sintomas de provável entidade clínica conhecida, não é necessário aguardar as idades mencionadas na Tabela 1 para o início da investigação da amenorreia. Exemplo disso são mulheres com síndrome de Turner (com os clássicos estigmas somáticos) ou as com agenesia uterina identificada antes dos 14 anos, mas com caracteres sexuais secundários normais.<sup>4</sup>

Causas

Existem diversas etiologias que culminam em amenorreia, seja primária ou secundária. Há, também, diversas subclassificações para facilitar a identificação da provável origem do distúrbio. Na Tabela 2, estão relacionadas as principais etiologias de acordo com o sistema orgânico comprometido.



TABELA 2 Etiologias das amenorreias relacionadas com os sistemas orgânicos comprometidos<sup>12</sup>

Sistema nervoso central – hipotalâmica
Atraso puberal sem anormalidade evidente (constitucional ou idiopático)
Defeitos genéticos
Traumatismos cranianos
Processos inflamatórios, degenerativos e infecciosos
Anorexia nervosa/desnutrição (síndrome de má absorção)
Atletas (excesso de exercício)
Estresse/emoções
Pseudociese
Tumores (hamartomas, germinomas)
Síndrome de Kallmann (amenorreia associada à anosmia)
Hipofisária
Traumatismos
Síndrome de Sheehan (necrose hipofisária pós-parto)
Adenomas (prolactinoma)
Síndrome da sela vazia
Gonadal
Síndrome dos ovários policísticos
Falência ovariana prematura
Síndrome de Turner (disgenesia gonadal com estigmas somáticos e cariótipo 45X0 ou mosalco)
Síndrome de Swyer (disgenesia gonadal pura, sem estigmas somáticos, e com cariótipo 46XY)
Agenesia ovariana isolada
Deficiências enzimáticas (17-alfa-hidroxiase, 17,20 liase, aromatase)
Tumores ovarianos (tecagranulosa, Brenner, Krukenberg)
Síndrome de Savage (insensibilidade ovariana às gonadotrofinas hipofisárias – ovários resistentes)

(continua)

**TABELA 2** Etiologias das amenorreias relacionadas com os sistemas orgânicos comprometidos<sup>12</sup> (continuação)

Anatômicas (uterina e das vias de escoamento do fluxo menstrual)
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (agenesia uterina com cariótipo 46XX – ovários)
Síndrome de Morris – Insensibilidade androgênica (agenesia uterina com cariótipo 46XY – testículos)
Síndrome de Asherman (sinéquia uterina pós-parto)
Agenesia cervical
Estenose cervical
Septo vaginal transversal
Hímen Imperfurado
Aplasia endometrial (congénita)
Diversas
Hiperplasia virilizante da suprarrenal forma não clássica
Doenças da tireoide (hiper ou hipotireoidismo)
Doença de Cushing
Insuficiência hepática
Insuficiência renal
Hiperprolactinemia Idlopática
Gravidez
Iatrogênicas (uso de medicamentos)
Deficiência da enzima 5-alfa-redutase

Entre as causas anatômicas de amenorreia, destacam-se hímen imperfurado (1:1.000 mulheres), septo vaginal transversal (1:80.000 mulheres), agenesia ou estenose cervical, agenesia uterovaginal (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser), insensibilidade androgênica (as gônadas são testículos, mas há insensibilidade periférica aos hormônios masculinos e, com isso, a diferenciação sexual do seio urogenital será feminina) e sinéquias uterinas (síndrome de Asherman – pós-curetagem uterina). A agenesia mülleriana (46XX, Rokitansky) está habitualmente associada a malformações urinárias

(agenesia renal unilateral, rim pélvico, duplicação ureteral). O diagnóstico diferencial com a insensibilidade androgênica (Tabela 3) é importante, pois em ambos os casos há amenorreia primária e vagina curta em fundo cego. Indivíduos com insensibilidade androgênica têm fenótipo feminino, exceto pela escassez de pelos. Eventualmente, poderão ser encontradas “tumorações” inguinais bilaterais (testículos).<sup>5,6</sup>

**TABELA 3** Diagnóstico diferencial nos casos de amenorreia primária e agenesia dos ductos de Müller<sup>2,6</sup>

	Rokitansky	Insensibilidade androgênica
Vagina	Curta em fundo cego	Curta em fundo cego
Pelos púbicos	Normais	Ausentes ou escassos
Mamas	Normais	Normais
Cariótipo	46XX	46XY
Gônadas	Ovários	Testículos
Testosterona total	Normal	Elevada (para parâmetros femininos)

Os tumores ovarianos devem ser pesquisados quando há amenorreia, especialmente nos casos de virilização (androblastomas, por exemplo). Os tumores da granulosa elevam o estradiol e determinam inibição hipofisária das gonadotrofinas (mecanismo de retrocontrole) com consequente amenorreia. Os tumores da granulosa são encontrados em todas as faixas etárias, desde a pré-puberdade até a pós-menopausa. Frequentemente, há hiperplasia endometrial. Um dos principais marcadores tumorais, nesses casos, é a inibina.<sup>3</sup>

As disfunções ovarianas ainda podem ser causadas por anovulação/dissovulia ou falência ovariana prematura (FOP). Anovulação está presente nas mulheres com amenorreia secundária e disfunções tireoidianas, síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou hiperprolactinemia.<sup>4</sup>

A FOP (menopausa antes dos 40 anos – hipogonadismo hipergonadotrófico) pode estar associada a síndrome do X frágil (pré-mutação do gene *FMRI*), doença de Addison (insuficiência adrenocortical autoimune), síndrome pluriglandular autoimune e de etiologia idiopática (degeneração acelerada dos folículos ovarianos ao longo dos anos). Radioterapia pélvica (câncer de colo uterino ou reto sigmoide) pode determinar FOP pela destruição oocitária. A quimioterapia (ciclofosfamida, clorambucil) também pode ser nociva aos folículos primordiais e causar FOP. Apesar de rara, a galactosemia (deficiência da enzima galactose 1-fosfato uridil transferase) também está associada à falência ovariana.<sup>7</sup>

As disgenesias gonadais são bastante diferentes. A clássica síndrome de Turner (cariótipo 45X0 ou mosaico) é diagnosticada pelos estigmas somáticos (pescoço alado, baixa estatura e tórax em barril, com gônadas disgenéticas). Na síndrome de Swyer (cariótipo 46XY), há tubas, útero, vagina e cérvix normais, com fenótipo feminino e amenorreia primária (mutação do gene *SRY*).<sup>2</sup>

Doenças hipofisárias mais frequentemente associadas com amenorreia: adenomas (prolactinomas), síndrome da sela vazia (pode ser secundária à remoção de adenomas), síndrome de Sheehan (necrose hipofisária após grave perda sanguínea, relacionada com parturição), processos infiltrativos hipofisários (hemocromatose, hipofisite linfocítica). A síndrome da sela vazia é condição associada à amenorreia, pois há hiperprolactinemia (não há inibição da síntese da prolactina por parte da dopamina).<sup>1</sup>

Entre as causas centrais (SNC-hipotálamo) de amenorreia, destacam-se: anorexia nervosa, bulimia, excesso de atividade física, deficiência congênita do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (síndrome de Kallmann quando associada à anosmia) e mutação do receptor do GnRH.<sup>1</sup>

Diagnóstico

A identificação do agente responsável pela amenorreia nem sempre é tarefa simples. Anamnese, exame físico, dosagens hormonais e alguns exames subsidiários são etapas indispensáveis para o correto diagnóstico.<sup>7</sup>

Anamnese

As perguntas mais relevantes que auxiliam no diagnóstico das amenorreias estão listadas na Tabela 4. Esses questionamentos direcionam a solicitação de exames subsidiários que, eventualmente, confirmarão o diagnóstico.

TABELA 4 Anamnese dirigida às mulheres com amenorreia<sup>2,3,7</sup>

Houve menarca espontânea? Diferenciação entre amenorreia primária e secundária. Caracterizar intervalo dos ciclos e duração dos fluxos menstruais
Os ciclos menstruais sempre foram longos? Mulheres com SOP apresentam oligoamenorreia de longa data, desde a menarca ou após alguns anos
Há dor pélvica cíclica? Adolescentes com amenorreia e dor pélvica cíclica podem apresentar septo vaginal transverso, hímen imperfurado, malformações uterinas ou agenesia cervical
Uso de medicamentos? Quais? Pesquisar uso de antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, quimioterápicos, hormônios contraceptivos de depósito (especialmente medroxiprogesterona de depósito 150 mg trimesstral)
História obstétrica: Tipo de parto, curetagens, intervenções ou manobras para extração de placentas acretas, processos infecciosos, hemorragia intra ou pós-parto necessitando de hemotransfusões
Hábitos alimentares e prática de exercícios físicos: Qualidade e quantidade da ingestão de alimentos. Atividade física extenuante

(continua)

**TABELA 4** Anamnese dirigida às mulheres com amenorreia<sup>2,3,7</sup> (continuação)

Procedimentos cirúrgicos prévios? Houve radioterapia pélvica? Curetagens, leiomiomectomias, ablação endometrial podem associar-se à sinéquia uterina Radioterapia pélvica habitualmente determina falência ovariana
Há sintomas vasomotores? Podem sugerir falência ovariana com sinais e sintomas de hipoposterogenismo
Há doenças associadas? Diabete, nefropatias, hepatopatias, doença inflamatória intestinal, depressão e estresse Intenso podem causar amenorreia

Exame físico

Após anamnese minuciosa, o exame clínico auxilia na identificação do fator etiológico da amenorreia. Alguns tópicos estão expostos na Tabela 5.

**TABELA 5** Exame físico direcionado às mulheres com amenorreia<sup>7</sup>

Peso, altura, IMC, circunferência abdominal, acantose nigricante? Os valores estão compatíveis com a normalidade, de acordo com a faixa etária da paciente? Obesidade, acantose nigricante e oligoamenorreia podem estar associados à disovulia (SOP, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, uso de esteroides anabolizantes). Incluem-se, aqui, os distúrbios endócrinos anovulatórios
Ectoscopia Há gordura supraclavicular e estrias abdominais (síndrome de Cushing)? Há exoftalmia (hipertireoidismo)? Há baixa estatura com estigmas (síndrome de Turner)? Há hirsutismo ou acne (SOP)?
Caracteres sexuais secundários normais? Definem o status estrogênico (mamas desenvolvidas) e androgênico (pelos púbicos normais)

(continua)

TABELA 5 Exame físico direcionado às mulheres com amenorreia<sup>7</sup> (continuação)

Órgãos genitais normais? Há vagina em fundo cego (insensibilidade androgênica, agenesia uterovaginal ou septo vaginal transverso)? Vagina com conteúdo (umidade) e rugosidade normais sugere ação estrogênica adequada. Avaliar perviedade do hímen (amenorreia primária). Hipertrofia de clitóris e virilização sugerem tumores produtores de androgênios (ovarianos ou adrenais). Pelos púbicos escassos ou ausentes sugerem insensibilidade androgênica
Derrame papilar? Derrame papilar lácteo multidual e bilateral (presente apenas em 20 a 30% dos casos) sugere hiperprolactinemia
Há hipertensão arterial? Pode sugerir síndrome metabólica. Meninas com 8 a 10 anos com hipertensão podem apresentar mutação do gene <i>CYP17</i> com produção elevada de aldosterona (desvio da esteroidogênese adrenal). Síndrome de Cushing
Há distúrbios visuais? Tumores do sistema nervoso central (SNC) ou hipofisários podem comprimir o quiasma óptico, determinando hemianopsia bitemporal

IMC: Índice de massa corpórea; SOP: síndrome dos ovários policísticos.

Testes hormonais

Alguns serviços de ginecologia realizam os testes hormonais com progestágenos ou estrogênios associados aos progestágenos. Diversos medicamentos podem ser utilizados nesse teste (Figura 1). Para melhor compreensão, deve-se ter o conhecimento das interações entre os diversos sistemas que fazem parte da menstruação.<sup>2</sup>

O teste do progestágeno é realizado na primeira abordagem da mulher com amenorreia. Administra-se o hormônio (Figura 1) diariamente por 10 dias, e presença do sangramento genital é aguardada após sua interrupção. Caso haja sangramento genital após a interrupção do medicamento, pode-se afirmar que a paciente tem níveis circulantes adequados de estrogênios,

o endométrio estava desenvolvido (proliferativo) e o trato genital está pérvio e normal (SOP é a causa mais comum). O progestágeno irá atuar no end m trio previamente proliferado pela ação estrogênica (como não havia ovulação, não havia progesterona e, conseqüentemente, o end m trio estava em *status* proliferativo persistente, determinando amenorreia). Caso não haja sangramento genital, há hipoeestrogenismo (end m trio atrófico ou hipotrófico) ou alteração anatômica (canalicular): mucosa uterina (como nas sinéquias uterinas) ou agenesias uterovaginais. Para essa diferenciação, é preciso continuar a investigação, realizando o teste com administração de estrogênios associados aos progest genos.

O teste do estrogênio com o progestágeno consiste na administração do estrógeno por 20 dias, associando-se um progestágeno nos últimos 10 dias. Com isso, prolifera-se o end m trio inicialmente, para depois submetê-lo   a  o progestacional (end m trio secretor). Com a interrupção, após 20 dias, espera-se o

INVESTIGAÇÃO AMENORREIA
TESTES HORMONAIS
Teste do progestágeno (10 dias)
Acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia
Idroprogesterona 10 mg/dia
Progesterona natural micronizada 100 a 200 mg/dia
Acetato de nomegestrol 5 a 10 mg/dia
Acetato de noretisterona 10 mg/dia
Teste do estrógeno (20 dias) associado ao progestágeno (10 dias)
17-beta-estradiol 1 a 2 mg
Estrogênios equinos conjugados 1,25 a 2,25 mg/dia

FIGURA 1 Medicamentos que podem ser utilizados nos testes hormonais na investigação da amenorreia.



sangramento de deprivação. Caso não haja sangramento genital, pode-se concluir que há ausência uterina ou alteração anatômica (sinéquia, septo vaginal, entre outros). Surgindo sangramento, conclui-se que havia hipoestrogenismo, faltando determinar a origem: central (hipotalâmica) ou gonadal (ovariana). Nesse momento, deve-se dosar o hormônio foliculoestimulante (FSH) (Figura 2).

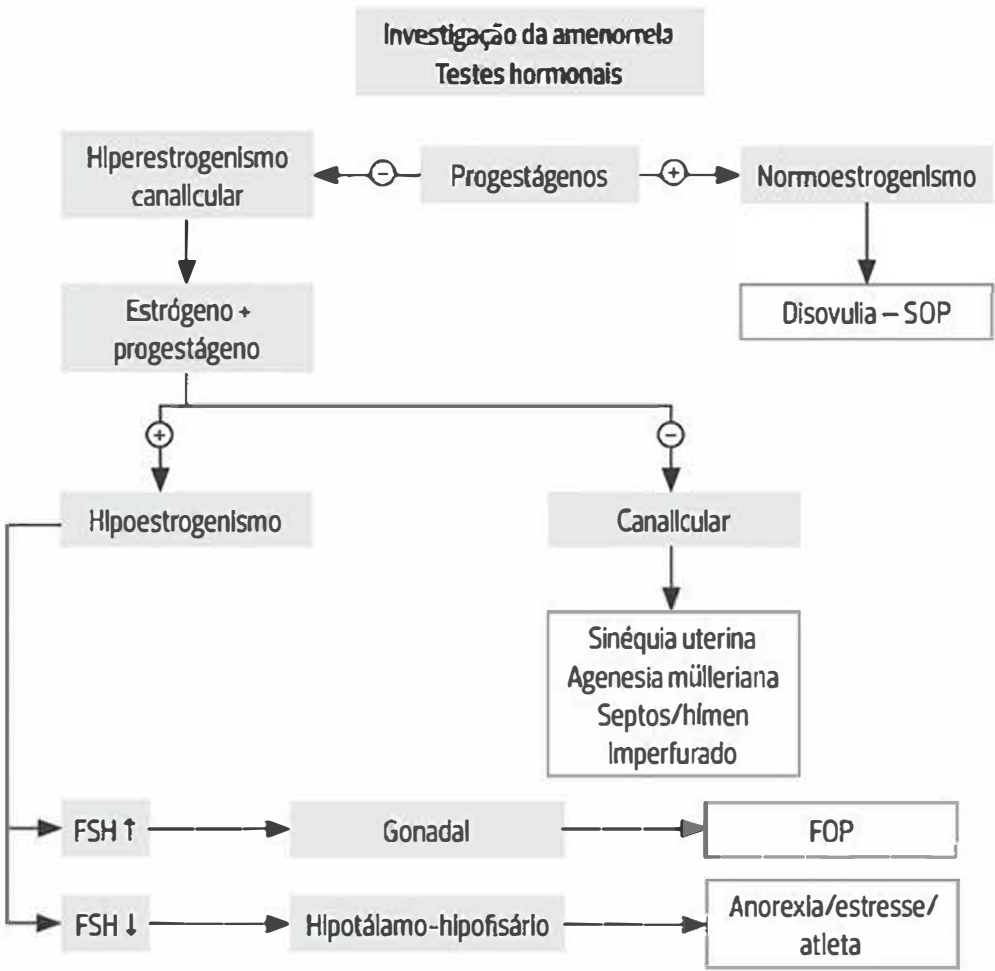


FIGURA 2 Interpretação dos testes hormonais utilizados nos casos de amenorrela.  
SOP: síndrome dos ovários policísticos; FOP: falência ovariana precoce; FSH: hormônio foliculoestimulante.

A interpretação desses testes deve ser cautelosa. É possível ocorrer sangramento após uso do progestágeno em mulheres com amenorreia central, ou ausência de sangramento em mulheres com SOP (o hiperandrogenismo pode inibir a proliferação endometrial). No entanto, em alguns locais em que as mensurações hormonais não podem ser realizadas, o teste poderá fornecer subsídios para esclarecimento, pelo menos parcial, do caso.<sup>5</sup>

#### Dosagens hormonais

As dosagens hormonais devem ser realizadas de forma responsável, ou seja, com base nos achados da anamnese e do exame físico, que nortearam a suspeita diagnóstica. De forma sucinta e prática, mulheres com amenorreia secundária na menarca devem realizar beta-hCG quantitativo como primeiro exame (pensar, inicialmente, em gravidez tópica ou ectópica). Caso o resultado seja negativo, as mensurações do hormônio estimulante da tireoide (TSH), da prolactina (PRL) e do FSH são imprescindíveis na abordagem inicial.<sup>2</sup>

Na Tabela 6, são listados alguns hormônios e o período em que eles devem ser avaliados para auxiliar no diagnóstico de mulheres com amenorreia.

A PRL deve ser dosada em todas as pacientes com amenorreia. Quadros de hipotireoidismo comumente associam-se à hiperprolactinemia. Portanto, a dosagem do TSH é obrigatória, simultânea a da PRL. O tratamento do hipotireoidismo normaliza os níveis prolactinêmicos.<sup>4,8</sup>

O FSH é importante marcador da função hormonal das gônadas e do eixo hipotálamo-hipófise (HH). Níveis elevados de FSH ( $> 40$  mU/mL) indicam falência das gônadas, com mecanismo de retrocontrole compensatório (hipogonadismo hipergonadotrófico). São necessárias duas dosagens de FSH elevadas em intervalo mínimo de 1 mês. Níveis baixos de FSH ( $< 2$  a  $3$  mU/mL) sugerem falência do eixo HH. Quando os níveis de FSH estão bai-

xos, impõem-se, como mencionado, a repetição do exame, dessa vez associado ao hormônio luteinizante (LH), para confirmação do hipogonadismo hipogonadotrófico. Realizar os testes de estímulo com GnRH e posterior dosagem das gonadotrofinas hipofisárias (FSH e LH) seria conduta adequada para a avaliação do eixo HH.

O hormônio antimülleriano (HAM) é produzido pelas células da granulosa dos folículos ovarianos antrais e pré-antrais e, à medida que os folículos vão amadurecendo e tornando-se dependentes do FSH, a produção diminui. As concentrações do HAM são constantes ao longo do ciclo (e não flutuantes como o FSH e o estradiol) e podem ser mensuradas a qualquer momento com boa acurácia diagnóstica para avaliação da função ovariana. O mesmo pode ser dito da inibina-B, produzida nas células da granulosa, com função de reduzir os pulsos e a concentração de FSH hipofisário. Tanto o HAM quanto a inibina B não são muito úteis para o diagnóstico da amenorreia, pois o FSH possibilita interpretação adequada da função ovariana e central, com custo inferior.<sup>1</sup>

Os androgênios devem ser avaliados quando há clínica compatível com hiperandrogenismo. São úteis nos casos de SOP, tumores ovarianos ou adrenais e hiperplasia virilizante da suprarrenal de manifestação tardia (HVSR). A testosterona total e a androstenediona são bons marcadores laboratoriais do hiperandrogenismo secundário à SOP. Valores de testosterona acima de 200 ng/dL sugerem tumor ovariano. O sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) é sintetizado essencialmente pelas suprarrenais, e valores elevados desse hormônio (> 700 mcg/dL) sugerem tumor adrenal. A 17-hidroxiprogesterona (17OHP) é elevada nos casos de HVSR, pela deficiência da enzima 21-hidroxilase (a deficiência mais frequente) e é importante diagnóstico diferencial com a SOP. Valores intermediários são inconclusivos, e estímulo com a cortrosina (ACTH) pode ser necessário para se confirmar o diagnóstico.<sup>7</sup>

TABELA 6 Dosagens hormonais em mulheres com amenorreia<sup>2,3</sup>

Beta-hCG	Primeira dosagem hormonal solicitada em mulheres em menacme com amenorreia
PRL	Dosagem obrigatória em mulheres com amenorreia, com ou sem galactorreia (VR: 12 a 20 ng/dL)
FSH	Útil na determinação da função ovariana e central (hipotálamo-hipófise) (VR: 5 a 20 mU/mL)
TSH	Rastreo do hipotireoidismo clínico ou subclínico (VR: 0,5 a 4,5 mU/mL)
T4L	Quando houver elevação do TSH, para identificação do hipotireoidismo clínico (VR: 0,8 a 2,5 ng/dL)
Insulina	Pode ser solicitada quando há suspeita de resistência insulínica. Sobre os valores da normalidade não há consenso entre os autores (VR: 5 a 15 mU/mL). O teste de HOMA-IR parece ser mais fidedigno ao diagnóstico
17OHP	Diagnóstico diferencial entre a SOP e a HVSr de início tardio (VR: 1 a 3 ng/mL)
SDHEA	Diagnóstico de hiperandrogenismo com origem na suprarrenal (VR: 80 a 350 mcg/dL)
A	Androstenediona é sintetizada metade pela adrenal e metade pelos ovários. No entanto, pode configurar quadro de hiperandrogenismo laboratorial (VR: 600 a 300 ng/dL)
T total	Pode ser solicitado para o diagnóstico de hiperandrogenismo laboratorial (SOP vs tumores androgênicos) (VR: 20 a 80 ng/dL)
T livre	Calculado com base na mensuração da testosterona total e do SHBG (VR: 100 a 200 pg/dL)
Estradiol	O perfil clínico (anamnese e exame genital) identifica o <i>status</i> estrogênico, mas alguns autores recomendam a dosagem (VR: 20 a 400 pg/mL)

Beta-hCG: hormônio gonadotrófico coriônico fração beta; PRL: prolactina; FSH: hormônio folículoestimulante; TSH: hormônio estimulante da tireoide; T4L: tiroxina livre; 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; SDHEA: sulfato de deidroepiandrosterona; A: androstenediona; T total: testosterona total; T livre: testosterona livre.

Exames complementares

Alguns exames subsidiários são úteis para a identificação etiológica da amenorreia. Ressalta-se que anamnese e o exame físico direcionam a solicitação desses exames, não sendo necessária a realização de todos eles. Na Tabela 7, alguns exames subsidiários úteis para a pesquisa da amenorreia são listados.

TABELA 7 Exames subsidiários para a pesquisa da amenorreia <sup>2,3</sup>	
Carlótipo	Útil na amenorreia primária (disgenesias gonádicas) ou secundária (falência ovariana antes dos 30 anos)
RM	Crânio (anormalidade encefálica), sela túrcica (adenomas hipofisários) e pélvica (malformações da genitália interna)
US	Presença ou ausência de genitália interna. Um dos critérios para o diagnóstico da SOP. Pode ser útil na avaliação da adrenal e da tireoide
Histeroscopia	Sinéquias uterinas ou estenoses cervicais
Histerossonografia	Sinéquias uterinas ou estenoses cervicais

RM: ressonância magnética; SOP: síndrome dos ovários policísticos; US: ultrassonografia.

Conduta e tratamento

O tratamento da amenorreia dependerá do diagnóstico etiológico e do desejo da paciente. Pode ser clínico, cirúrgico ou apenas indicar acompanhamento (atraso fisiológico do desenvolvimento). Nas amenorreias primárias, os objetivos são garantir o desenvolvimento puberal normal, preservar a fertilidade (se possível) e evitar as complicações relacionadas ao hipoenstrogenismo (osteoporose, entre outras).

A estrogenerapia (associada ou não à progestagenoterapia) é o tratamento de escolha quando há hipogonadismo com risco de osteoporose, ressecamento vaginal/dispareunia (falência ovariana prematura) ou quando o objetivo é desenvolver os caracteres sexuais secundários (síndrome de

Turner e outras disgenesias gonádicas). Quando houver gonadectomia (insensibilidade androgênica completa), a reposição estrogênica é indicada (útero rudimentar ou ausente, não havendo necessidade de progestagenoterapia).

Na síndrome de Turner, inicia-se o tratamento com doses baixas de estrogênio (EEC 0,300 a 0,625 mg/dia; 17-betaestradiol 0,5 a 1 mg/dia), isolado, por 6 meses, visando ao desenvolvimento das mamas. Após esse período, ou quando houver sangramento genital, associa-se progestágeno 12 a 14 dias/mês. Após 1 a 2 anos, a estrogenoterapia pode ser reformulada (EEC 1,25 a 2,5 mg/dia ou 17-betaestradiol 1 a 2 mg/dia), sempre associada ao progestágeno.<sup>13</sup>

Mulheres com FOP devem receber terapia estroprogestínica para prevenção da osteoporose, do ressecamento vaginal e, possivelmente, de doenças cardiovasculares. Recomenda-se terapia hormonal semelhante à prescrita na pós-menopausa. A North American Menopause Society (NAMS) preconiza o uso de pílula anticoncepcional para essas mulheres, pois o etinilestradiol 20 a 30 mcg oferece melhores resultados biológicos, mais compatíveis com a idade (mulheres < 40 anos).<sup>9</sup> A terapia hormonal deve permanecer até as cercanias da menopausa, que ocorreria, naturalmente, ao redor dos 50 anos. É imperativa a avaliação individual quanto às contraindicações gerais ao uso de pílula anticoncepcional combinada (tabagismo acima de 35 anos, histórico de tromboembolismo venoso, doença cardiovascular instalada, diabetes com mais de 20 anos de evolução ou com vasculopatia, entre outras).<sup>10</sup>

O hipotireoidismo deve ser tratado com administração de 50 a 100 mcg/dia de levotiroxina, na maioria dos casos. A resposta ao tratamento é monitorada com a dosagem do TSH, entre 45 e 60 dias após o início do tratamento. O objetivo é manter o TSH nos limites normais.<sup>7</sup>

A hiperprolactinemia é tratada com a administração de agonista dopaminérgico. Recomenda-se a bromocriptina (2,5 a 10 mg/dia) ou cabergolina

(0,5 a 2 mg/semana). A bromocriptina pode ser administrada 2 a 3 três vezes/dia com taxas de sucesso entre 80 e 90% para os microprolactinomas e de 60 a 70% para os macroprolactinomas. Os efeitos adversos são: náuseas, vômitos, boca seca, hipotensão postural, síncope e cefaleia. No intuito de minimizar esses efeitos, administram-se doses à noite, após a refeição. Iniciar com 2,5 mg e aumentar progressivamente a dose. Habitualmente, os ciclos menstruais retornam em 30 a 60 dias. A cabergolina é a droga mais seletiva para o receptor D2, sua eficácia é superior à da bromocriptina, e seus efeitos adversos são inferiores. As doses terapêuticas habituais são de 0,5 a 1 mg, 1 a 2 vezes/semana. A cabergolina pode reduzir o volume dos macroadenomas (20 a 50% de redução).<sup>8</sup>

Avaliação terapêutica à parte é a abordagem de mulheres com SOP. O tratamento baseia-se em desejo e clínica da paciente. Hirsutismo, irregularidade menstrual, proteção endometrial (hiperplasia e até câncer decorrente de anovulação) devem ser tratados com contraceptivos orais. Deve-se avaliar se há resistência insulínica e síndrome metabólica, importante fator de risco de doença metabólica (diabete) e cardiovascular, analisando o uso de metformina. Ressalta-se que a primeira linha de tratamento de mulheres com SOP é a readequação alimentar e a atividade física. Havendo desejo reprodutivo, induz-se a ovulação (após identificação da permeabilidade tubária e avaliação espermática normal) com citrato de clomifeno, ainda a droga de primeira escolha. Doses de 50 a 150 mg/dia, por 5 dias, iniciando no 2º ou 3º dia do ciclo.<sup>11</sup>

A hiperplasia virilizante da suprarrenal forma tardia (um dos principais diagnósticos diferenciais da SOP) deve ser tratada com corticoterapia para bloqueio parcial do estímulo gonadal pelo ACTH, reduzindo a síntese de metabólitos androgênicos (deficiência de 21-hidroxilase é a forma mais comum).

Mulheres com transtorno alimentar ou com prática excessiva de atividades físicas devem alterar o estilo de vida. A anorexia nervosa é mais bem

conduzida quando há interação entre psiquiatra, psicólogo, ginecologista e nutricionista (há taxas consideráveis de morbidade e mortalidade associadas à anorexia nervosa). Atividade física extenuante promove amenorreia central com consequente hipoestrogenismo e sequelas correlacionadas. Nos casos em que não seja possível a redução da prática (atletas), cogita-se a administração de estrogênios.<sup>3</sup>

Se hipogonadismo hipogonadotrófico e desejo de gestação estiverem presentes, impõe-se a indução da ovulação com gonadotrofinas (gonadotrofina de mulher menopausada [hMG], por exemplo). O clomifeno não deve ser recomendado, pois não há maior liberação de FSH endógeno (o eixo neuroendócrino está suprimido).<sup>2</sup>

O tratamento cirúrgico é indicado nas condições anatômicas anormais, habitualmente aquelas relacionadas com obstruções ao escoamento do fluxo menstrual (hímen imperfurado, septo vaginal transversal e agenesia cervical com útero presente). Na insensibilidade androgênica completa (síndrome de Morris), além da confecção de neovagina, indica-se a exérese das gônadas (testículos) pelo risco de malignização (25% de risco). Terapia estrogênica deve ser administrada posteriormente. No caso da agenesia uterovaginal (síndrome de Rokitansky), indica-se, se houver necessidade, a neovagina apenas, pois as gônadas são ovários (46XX) com síntese normal de esteroides.<sup>12</sup>

A sinéquia uterina é mais bem abordada por histeroscopia. Este procedimento pode ser útil na maioria dos casos, com lise das sinéquias com tesoura (ou ressector com energia bi ou monopolar) e posterior administração de estrógenos para proliferação endometrial. Nova histeroscopia pode ser realizada após 30 a 45 dias para avaliação do resultado terapêutico e, se necessário, promover a lise de possíveis novas aderências. Não há consenso sobre o uso de dispositivo intrauterino (DIU) após o tratamento histeroscópico das sinéquias uterinas, pois a superfície do DIU de cobre é pequena para prevenir,



mecanicamente, novas aderências. A maioria dos autores administra estro-genoterapia pós-operatória.<sup>13</sup>

### **Conclusão**

A amenorreia pode ser manifestação de inúmeras doenças. O médico deve ter o conhecimento das principais condições determinantes, com minuciosa anamnese e acurado exame físico, com o intuito de identificar o sistema comprometido. A partir daí, solicitará exames subsidiários pertinentes para esclarecimento diagnóstico e instituição de terapia apropriada a cada caso.

### **Considerações finais**

As principais causas de amenorreia primária são: agenesia mülleriana (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser), disgenesias gonádicas e hipogonadismo hipogonadotrófico constitucional. Entre as causas secundárias, destacam-se gravidez, anorexia, falência ovariana prematura, hiperprolactinemia e SOP.<sup>6,14</sup>

A abordagem prática da mulher com amenorreia primária deve seguir alguns passos: 1º: atenção a dados relevantes da anamnese e do exame físico; 2º: exames laboratoriais básicos (US para avaliar presença de genitália interna ou processos obstrutivos com acúmulo de sangue na cavidade endometrial); 3º: avaliar necessidade do cariótipo (46XX, 46XY, 45X0 ou mosaicismos) ou mensuração do FSH (agenesia ovariana, amenorreia central); 4º: tratamento da causa específica (habitualmente terapia hormonal estroprogestínica).

A abordagem prática da mulher com amenorreia secundária deve obedecer alguns passos: 1º: afastar gravidez; 2º: atenção aos dados da anamnese e do exame físico; 3º: dosagens hormonais obrigatórias (FSH, PRL e TSH) e eventuais (17OHP, SDHEA, testosterona total); 4º: tratamento específico da etiologia responsável pela amenorreia. Na Figura 3, sintetiza-se a abordagem da mulher com amenorreia.

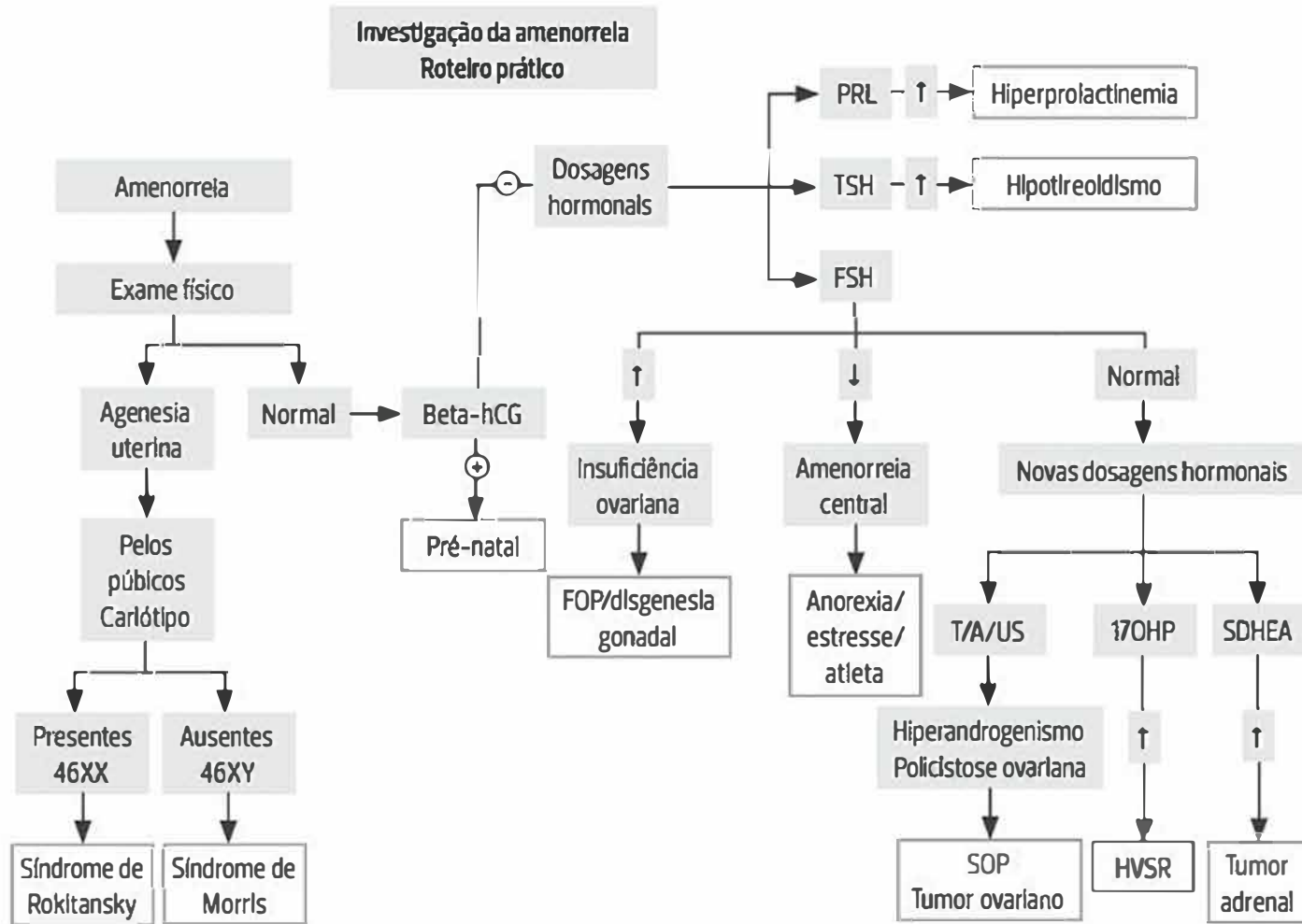


FIGURA 3 Rotelro prático esquematizando a investigação da amenorreia.

### Caso clínico

Mulher, 32 anos, casada, apresenta amenorreia secundária há 6 meses. Relata ciclos irregulares (oligomenorreia) há 1 ano. Menciona fadiga, astenia e palpitações. Nega uso de medicamentos regulares e doenças associadas. Menarca: 12 anos. Sexarca: 19 anos. GI PO AI (espontâneo). Exame físico normal. Altura: 1,62 m. Peso: 58 kg. IMC: 22,1. PA: 120 x 80 mmHg. Pulso: 82 bpm. Sem atendimento médico há 3 anos.

1. Quais medidas propedêuticas (exames subsidiários) solicitaria, visando à assistência integral à saúde feminina? Justifique.
2. Cite quatro diagnósticos possíveis.  
A paciente retornou com o resultado dos exames. Beta-hCG: negativo; FSH: 58 mU/mL; LH 43 mU/mL; estradiol: 19 pg/mL; PRL: 8,8 ng/mL; TSH: 2,2 mU/mL; glicemia: 92 mg/dL; colesterol total: 215 mg/dL; HDL-c: 41 mg/dL; LDL-c: 168 mg/dL; triglicérides: 159 mg/dL. US TV: útero AVF medindo 40 x 36 x 39 mm, endométrio com 2 mm de espessura. Ovário direito: 19 x 21 mm; ovário esquerdo: 18 x 20 mm.
3. Baseado nos resultados dos exames, qual o provável diagnóstico?
4. Qual o tratamento proposto? Justifique.
5. A paciente, ao final da consulta, relata desejo de gestar. Qual é a recomendação?

### Respostas do caso clínico

1. Beta-hCG, TSH, FSH, PRL, E2, perfil lipídico, US TV, colpocitologia oncótica, hemograma completo. Podem-se solicitar, ainda, provas de função hepática e renal. Pesquisa do hipotireoidismo, hiperprolactinemia e função ovariana, condições relevantes associadas com amenorreia secundária. A ultrassonografia poderá ser útil na avaliação da morfologia ovariana (tumores?). Rastreio do câncer de colo uterino é obrigatório, pois ela não

é atendida por nenhum médico há 3 anos. Causas menos frequentes de amenorreia secundária: insuficiência hepática e renal.

2. Hiperprolactinemia, falência ovariana prematura, hipogonadismo hipogonadotrófico (estresse), hipotireoidismo.
3. Há hipogonadismo (redução estrogênica) hipergonadotrófico (elevação do FSH), o que configura comprometimento gonadal. Diagnóstico provável: falência ovariana prematura, a paciente tem menos de 40 anos.
4. Terapia estrogênica (efeitos benéficos sobre pele, vagina, osso e cognição) associada à progestagênica (proteção endometrial contra hiperplasias e câncer). Pode-se utilizar 17-betaestradiol 2 mg associado a um progestágeno (didrogesterona 10 mg, progesterona natural micronizada 100 a 200 mg, noretisterona 10 mg) em regime contínuo ou cíclico. Não há restrição, no caso, ao uso de pílula anticoncepcional combinada com 30 ou 20 mcg de etinilestradiol. A terapia hormonal deve permanecer até as cercanias de menopausa, ou seja, aproximadamente 50 anos.
5. A dosagem do HAM poderá diferenciar falência ovariana prematura da síndrome de insensibilidade dos ovários às gonadotrofinas (síndrome de Savage), que pode ter associação autoimune. Nessa síndrome, os folículos desenvolvem-se até o estágio primário (independentemente do FSH). Na falência ovariana prematura, não haverá mais folículos. Recomendam-se técnicas de reprodução assistida com ovodoação.

### Referências bibliográficas

1. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl 4): S148-55.
2. Giordano MV, Giordano MG, Guerreiro EM, Giordano EB. Amenorreia. In: Giordano MG. *Endocrinologia ginecológica e reprodutiva*. Rio de Janeiro: Rúbio; 2009. p. 49-70.

3. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JL, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Ginecologia de Williams. 2.ed. McGraw-Hill. São Paulo: Artmed, 2014. p.440-59.
4. Febrasgo. Manual de orientação: Ginecologia endócrina. 2010. Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br>>. Acessado em 31 de janeiro de 2015.
5. Lopes AVB. Amenorreia primária e secundária. In: Camargos AF, Pereira FAN. Cruzeiro JKDC, Machado RB. Anticoncepção, endocrinologia e infertilidade. Soluções para as questões da ciclicidade feminina. Belo Horizonte: Coopmed; 2011. p. 288-309.
6. Fonseca AM, Silva JSP, Arie WMY, Soares Júnior JM, Bagnoli VR. Amenorreia primária. In: Baracat EC, Melo NR, Salomão AJ, Soares Júnior JM. Ginecologia baseada em casos clínicos. Barueri: Manole; 2013. p. 263-9.
7. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and Infertility. 8.ed. Philadelphia: LWW; 2011.
8. Melmed S, Casanueva F, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(2):273-88.
9. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement. Menopause 2012;19(3):257-71.
10. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO Library Cataloguing In Publication Data. 4.ed. 2009.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Fetterwelt W, et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91(2):456-88.
12. Bombard II DS, Mousa SA. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis, and possible treatment options: a review. Gynecol Endocrinol 2014;30(9):618-23.
13. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. Fertil Steril 2012;97(1):160-4.

14. Cezarino PYA, Bagnoli VR, Souza MA, Soares Júnior JM, Fonseca AM. Amenorreia secundária. In: Baracat EC, Melo NR, Salomão AJ, Soares Júnior JM. Ginecologia baseada em casos clínicos. Barueri: Manole; 2013. p. 271-6.

# 24 Puberdade precoce – diagnóstico

JAQUELINE NEVES LUBIANCA

## Introdução

As transformações biológicas que ocorrem na adolescência são conhecidas como puberdade. As mais evidentes são o crescimento em estatura e o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários.

Em meninas, o primeiro sinal da puberdade costuma ser o aparecimento do botão ou broto mamário (telarca), seguido do surgimento dos pelos terminais (pubarca), do estirão de crescimento linear e, por último, da menarca. O botão mamário pode ser inicialmente unilateral, não caracterizando anormalidade. O intervalo entre a telarca e a pubarca costuma ser de 6 meses. Em meninas afrodescendentes, a pubarca pode preceder a telarca como um achado normal.

A classificação empregada até hoje para acompanhar o desenvolvimento puberal foi descrita na década de 1960 por Marshall e Tanner.<sup>1</sup> São descritas cinco categorias, com o estágio I correspondendo ao estágio pré-puberal, e o 5, ao desenvolvimento completo (forma adulta). Os estágios de Tanner (Figura 1)

estabelecem padrões de normalidade, e desvios nesses parâmetros podem sinalizar situações como puberdade precoce e tardia.

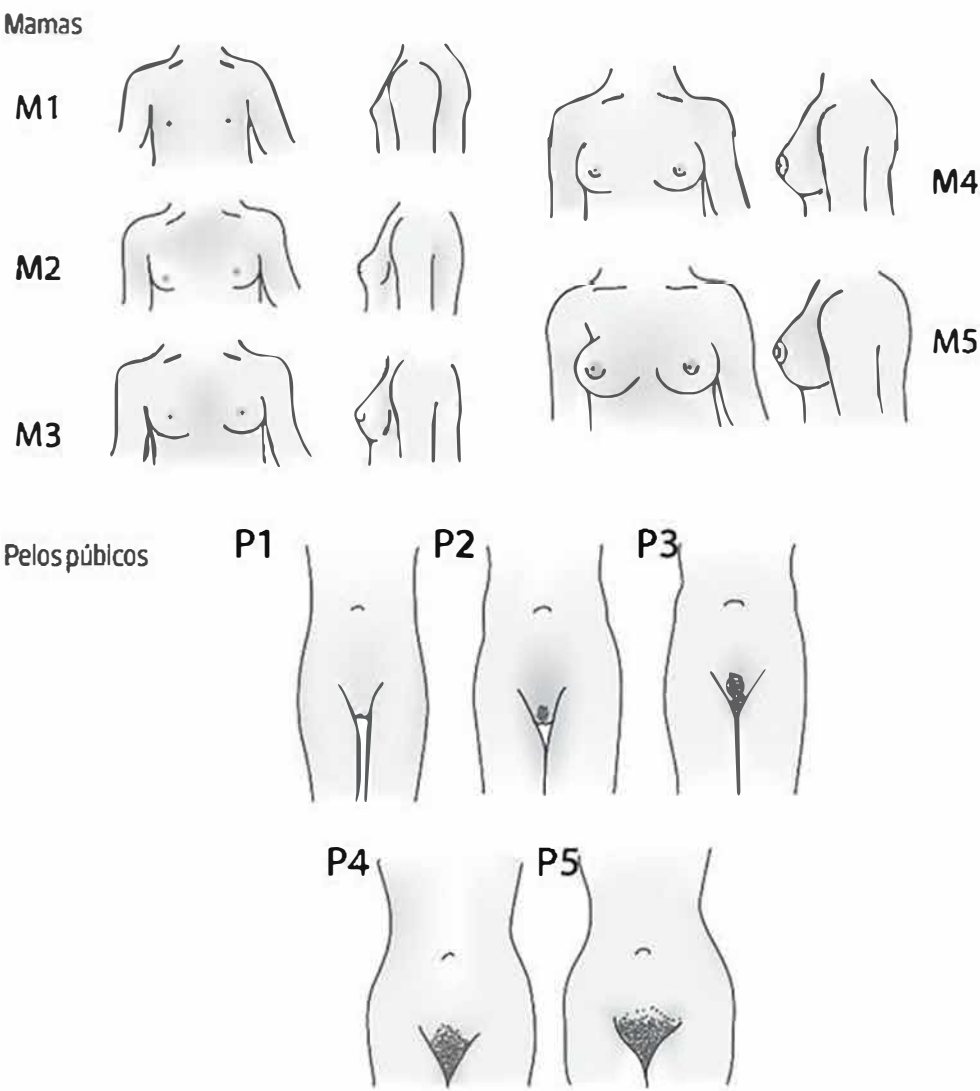


FIGURA 1 Estágios de Tanner.<sup>2</sup>



A puberdade normal tem início entre 8 e 13 anos (média de 10,5 anos) de idade para meninas. A definição do desenvolvimento puberal normal é baseada nos achados de 95% da população ou até 2 desvios-padrão (DP) da média do início puberal. Apesar de ocorrerem pequenas variações individuais, tanto na época de início quanto na sequência da maturação sexual, o processo costuma durar em média 3 a 4 anos, em ambos os sexos. Afrodescendentes tendem a finalizar o processo em idade mais precoce do que meninas brancas. A duração média entre o início da puberdade (Tanner M2) e a menarca é de 2 anos e 6 meses.

### **Definição/descrição**

Puberdade precoce (PP) é o início do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes do momento esperado para padrões considerados normais, ou seja, antes dos 8 anos de idade para meninas e dos 9 anos para meninos.<sup>3</sup>

Ao atender uma paciente que se apresenta com desenvolvimento sexual precoce, o ginecologista deve se perguntar:

1. Esta menina é muito jovem para ter atingido esse nível do desenvolvimento puberal?
2. O que está causando esse desenvolvimento sexual precoce?

### **Classificação**

**Puberdade precoce central ou dependente de gonadotrofinas (PPDG) ou verdadeira**

É causada pela maturação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO). Caracteriza-se pela maturação sequencial das mamas e dos pelos púbicos em meninas. As características secundárias estão de acordo com o sexo genético da paciente, o que é, portanto, isossexual.

**Puberdade precoce periférica ou independente de gonadotrofinas (PPIG) ou pseudopuberdade precoce**

É causada pelo excesso de secreção dos hormônios sexuais (estrógenos ou andrógenos) pelas gônadas ou adrenais, fontes exógenas de hormônios sexuais, ou produção ectópica de gonadotrofinas por um tumor de células germinativas (p.ex., gonadotrofina coriônica humana). Nessa forma, os caracteres sexuais secundários podem estar apropriados (isossexual) ou não (heterossexual) ao sexo genético, causando, nesse último caso, virilização em meninas.

**Puberdade precoce incompleta**

É definida como desenvolvimento mamário isolado em meninas (telarca prematura) ou características sexuais isoladas mediadas por andrógenos (como pelos púbicos e/ou axilares, acne e suor) que resultam do aumento da produção de andrógenos pela adrenal (pubarca/adrenarca prematura). Ambas são variantes da puberdade normal. Essas crianças devem ser acompanhadas regularmente, pois algumas podem progredir para PP completa.

**Quadro clínico****Puberdade precoce central ou dependente de gonadotrofinas (PPDG)**

Causada pela ativação prematura do eixo HHO. Apesar do início precoce, o padrão e o tempo de aparecimento dos caracteres ocorrem na sequência normal. Essas crianças têm crescimento linear acelerado para a idade, avanço da idade óssea e níveis puberais de hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e estradiol.

**Causas**

1. Idiopática – PP central é idiopática em mais de 80% dos casos.

2. Lesões do sistema nervoso central (SNC) – essa associação torna mandatória a realização de ressonância magnética (RM) com contraste em todas as pacientes com PPDG mesmo na ausência de anormalidades neurológicas.<sup>4</sup> Qualquer lesão intracraniana pode causar PP central, incluindo estas:
  - hamartomas – hamartomas da *cinereum tuber* são tumores benignos e o principal tipo de tumor do SNC que causa PP em crianças. O mecanismo de ação seria a presença de neurônios produtores de GnRH, que agem como um foco hipotalâmico ectópico gerador de pulsos de GnRH;<sup>5</sup>
  - outros tumores do SNC – incluem astrocitomas,<sup>6</sup>ependimomas, pinealomas e gliomas ópticos e hipotalâmicos;
  - irradiação do SNC – PP causada por irradiação do SNC é frequentemente associada à deficiência de hormônio de crescimento (GH).<sup>7</sup> A reserva de GH deve ser pesquisada e, se deficiente, tratada com GH combinado à terapia com agonista do GnRH;
  - outras lesões do SNC – PP tem sido associada com hidrocefalia, cistos, trauma, doenças inflamatórias do SNC e defeitos congênitos de linha média, como hipoplasia do nervo óptico.
3. Genéticas – mutações específicas (mutações *gain-of-function*) no gene da kisspeptina 1 (*KISS1*)<sup>8,9</sup> e no seu receptor proteico-ligado G (*KISS1R*-GPR54) têm sido associadas à PPDG, sendo, porém, uma causa rara de PP.
4. Exposição prévia a excesso de esteroides sexuais – crianças expostas a elevados níveis de hormônios sexuais (p.ex., aquelas com hiperplasia adrenal congênita mal controlada ou síndrome de McCune-Albright) podem, eventualmente, desenvolver PPDG superimposta, por efeito primário da PP periférica (derivada da resposta do hipotálamo aos esteroi-

des sexuais) ou por queda súbita dos níveis de hormônios sexuais com melhora do controle da PPIG.<sup>10</sup>

5. Hipotireoidismo primário – crianças com hipotireoidismo severo de longa data não tratado podem apresentar PP. Achados incluem: desenvolvimento mamário precoce, galactorreia e sangramento menstrual irregular.<sup>11</sup> Isso é tradicionalmente relatado como síndrome de *overlap* ou de Van Wyk-Grumbach. Os sinais de puberdade regredem com uso da levotiroxina. O mecanismo proposto é o estímulo cruzado dos receptores de FSH pelos altos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH).<sup>12</sup>

### Puberdade precoce independente de gonadotrofinas ou periférica (PPIG)

#### Causas

É causada pelo excesso de secreção de hormônios (estrógenos ou andrógenos) produzidos pelas gônadas ou pelas adrenais ou ainda por fontes exógenas. Secundariamente, define-se se as características sexuais são apropriadas para o sexo (isossexual) ou inapropriadas (heterossexual), com virilização de meninas. Os níveis de FSH e LH estão suprimidos (níveis pré-puberais) e não aumentam com estímulo de GnRH. A sequência de progressão puberal não ocorre na ordem da puberdade normal (telarca, pubarca e menarca). O tratamento para PPIG depende da causa. O uso de agonista GnRH é ineficaz.

1. Cistos ovarianos – cisto folicular funcionante ovariano é a causa mais comum de PPIG. Pode apresentar-se com um episódio de sangramento vaginal. Esses cistos podem surgir e regredir espontaneamente, por isso o manejo conservador é apropriado. Cistos muito grandes podem predispor à torção do ovário.
2. Tumores ovarianos – causa rara de PPIG em meninas. Tumores de células da granulosa podem causar PPIG isossexual; tumores de células de Ser-

toli-Leydig (arrenoblastoma), tumores puros de células de Leydig e gonadoblastomas podem produzir andrógenos e causar PPIG heterossexual.

3. Estrógenos exógenos – feminilização tem sido atribuída à exposição excessiva a estrógenos por meio de cremes, pomadas e *sprays*. Familiares que utilizam estrógenos tópicos para tratar os sintomas da menopausa, por exemplo, podem facilitar o uso inadvertido de hormônios pela menina. Outras possíveis fontes de exposição de estrogênio incluem a contaminação dos alimentos com hormônios, os fitoestrógenos (p.ex., a soja), e remédios populares.
4. Doença adrenal – causas adrenais de excesso de andrógenos incluem tumores produtores de andrógenos e defeitos enzimáticos na biossíntese de esteroides adrenais (hiperplasia adrenal congênita – deficiência de 21-hidroxilase).

A pubarca prematura pode ser a apresentação de um distúrbio hereditário do metabolismo de esteroides adrenais, incluindo deficiência de 11-beta-hidroxilase, deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2, deficiência de hexose-6-fosfato desidrogenase e deficiência de PAPSS2.

Tumores adrenais produtores de estrógenos podem levar à feminilização. Raramente, tumores adrenais produzem andrógenos e estrógenos.

5. Tumores hipofisários secretores de gonadotrofinas – extremamente raros em crianças e associados a níveis elevados de FSH e/ou LH.
6. Síndrome de McCune-Albright – a síndrome de McCune-Albright (SMA) é um distúrbio raro que se manifesta pela tríade de PP periférica, manchas café com leite na pele e displasia fibrosa óssea. Meninas afetadas tendem a produzir estrógenos excessivamente. A SMA deve ser considerada em meninas com formação recorrente de cistos foliculares e menstruações cíclicas.<sup>13</sup>

As alterações de pele e as lesões ósseas podem aumentar ao longo do tempo. Em meninas que se apresentam com sangramento vaginal, o aumento ovariano tem sido confundido com tumor de ovário, levando, muitas vezes, a ooforectomia inadvertida.<sup>14</sup> Por isso, meninas que se apresentam com sangramento via vaginal prematuro devem ser cuidadosamente avaliadas para descartar SMA.

Como em outras formas de PPIG, a sequência de progressão puberal pode ser anormal, com sangramento precedendo o desenvolvimento mamário. A exposição prolongada a níveis elevados de esteroides sexuais pode causar crescimento acelerado, avanço na maturação óssea e prejuízo da estatura final. Apesar de essa forma de PP ser tipicamente PPIG, um componente secundário de PPDG pode se desenvolver, em decorrência da exposição prolongada aos esteroides e da consequente ativação do eixo hipófise-gonadal.<sup>15</sup>

## **Diagnóstico diferencial**

### **Variedades da normalidade**

O desenvolvimento precoce de caracteres sexuais secundários pode ser frequentemente considerado uma variante da normalidade. Radiografia de idade óssea não demonstra maturação epifisária acelerada (a idade óssea compatível é compatível com a cronológica). Se a idade óssea for normal ou apenas levemente avançada (inferior a 2 DP) e outras características clínicas forem típicas, nenhum outro teste é necessário. De qualquer forma, é importante manter monitoração dessas crianças para garantir que elas não desenvolveram PP.

### **Telarca prematura isolada**

A maioria dos casos de telarca prematura é idiopática, apresenta-se ao redor dos 2 anos de idade (mas pode começar ao nascimento) e regride espontaneamente ou progride muito lentamente. A maioria dessas meninas não

apresenta outros sinais de desenvolvimento puberal, e o seu crescimento estatural é normal. As concentrações de estradiol estão em níveis pré-puberes. A causa é desconhecida. A telarca prematura pode progredir para PP isosssexual em 14 a 20% das crianças.<sup>16</sup>

Características principais da telarca prematura isolada:

- desenvolvimento mamário uni ou bilateral;
- ausência de outros caracteres secundários;
- crescimento linear normal;
- idade óssea normal.

O outro pico da telarca prematura isolada é ao redor dos 6 a 8 anos de idade. É mais comum em meninas negras ou de origem hispânica, particularmente nas com sobrepeso.<sup>17</sup> Na maioria das vezes, não possui causa definida.

Geralmente, a telarca prematura isolada não requer tratamento, apenas suporte. A paciente deve ser acompanhada a cada 6 meses para identificar qualquer progressão para PP. Devem ser realizadas curvas de crescimento e, se houver registro de aceleração da velocidade de crescimento, nova avaliação radiológica/hormonal deverá ser realizada. É necessário encaminhar para ginecologista infantojuvenil ou endocrinologista se houver desenvolvimento progressivo dos caracteres sexuais secundários, aumento da velocidade de crescimento, aceleração da maturidade óssea ou início após os 3 anos de idade.

#### Recém-nascidos

Hipertrofia mamária pode ocorrer em recém-nascidos femininos ou masculinos. É causada por estímulo hormonal materno e é resolvida espontaneamente em poucas semanas ou meses. O desenvolvimento mamário pode ser proeminente e estar associado à galactorreia (leite das bruxas). A conduta é expectante, pois regride espontaneamente.

**Adrenarca prematura isolada**

É caracterizada pelo aparecimento de pelos púbicos (pubarca) e/ou axilares antes dos 8 anos de idade em meninas. É mais comum na raça negra e em indivíduos com obesidade ou resistência à insulina. É uma variante da puberdade normal, mas, por tratar-se de um fator de risco para ovários policísticos, o acompanhamento é recomendado.<sup>18</sup>

Avaliação começa com determinação da idade óssea. Se for normal ou abaixo de 2 DP, não necessita de investigação adicional, apenas monitoração para diagnosticar eventual progressão para PP. Se a idade óssea for acima de 2 DP da idade cronológica, deve-se prosseguir na avaliação.

O diagnóstico de pubarca prematura é mais bem embasado se forem documentados níveis normais de SDHEA (para o estágio dos pelos púbicos) e se os níveis matinais (8:00 a 9:00 h) de 17-hidroxiprogesterona e testosterona forem normais para a idade (excluir hiperplasia adrenal congênita não clássica).

**Diagnóstico**

A avaliação cuidadosa deve ser realizada em toda menina com caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade. A preocupação e a extensão da avaliação devem ser maiores quanto menor for a idade da criança.

**Avaliação inicial**

Verificar história e realizar exame físico seguido de radiografia de mão e de punho para idade óssea para medir a maturação da epífise óssea.

- Anamnese: tempo de início das primeiras modificações, idade de início do desenvolvimento puberal nos pais e nos irmãos, evidências de crescimento linear, presença de cefaleia, convulsões (alteração no SNC), dor abdominal (processo ovariano), história prévia de doença do SNC



ou traumatismo cranioencefálico, exposição a esteroides (medicamentos ou cosméticos);

- exame físico: peso, altura e cálculo da velocidade de crescimento (cm/ano). Fundoscopia para excluir papiledema (sugestivo de aumento de pressão intracraniana), avaliação de campo visual (restrito sugere massa no SNC) e ectoscopia que busca manchas café com leite (neurofibromatose ou SMA);
- estágios de Tanner (Figura 1): o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários deve ser registrado de forma objetiva, utilizando os estágios de Tanner para mamas e pelos púbicos. Pode-se também registrar o diâmetro do tecido glandular palpável e do complexo aréolo-mamilar;
- idade óssea: se a idade óssea estiver acima de 2 DP da idade cronológica, deve-se proceder avaliação adicional. Se a idade óssea for normal, é pouco provável que a paciente tenha PPDG e PPIG. Nos casos de variante da normalidade, mesmo com idade óssea normal, o acompanhamento periódico é necessário.

### **Exames laboratoriais**

Definido o diagnóstico de PP, a avaliação complementar é necessária para determinar sua causa e o tipo de tratamento necessário.

O primeiro passo é a dosagem de FSH e LH basais e, posteriormente, teste de estímulo com GnRH. Os resultados são empregados para diferenciar PPDG e PPIG e guiar os testes adicionais.

### **Concentrações séricas de LH após estímulo com agonista do GnRH**

Crianças com PPDG distinguem-se daquelas com PPIG (e de crianças típicas pré-púberes) conforme a medida das concentrações séricas de LH, basal e

após a administração de GnRH exógeno ou agonista GnRH. A interpretação das medidas basais de LH é atrapalhada pelo padrão de secreção de gonodotrofinas, que é pulsátil e predominantemente noturna no início da puberdade.

Entretanto, níveis de LH basais marcadamente elevados (p.ex., acima de 5 mIU/mL), em uma criança com sinais de PP, permitem o diagnóstico de PPDG sem a necessidade do teste de estímulo. Contudo, pacientes com níveis basais de LH baixos ou intermediários necessitam do teste de estímulo com GnRH para o diagnóstico.

GnRH não está atualmente disponível para uso nos EUA e no Brasil; o agonista de GnRH pode ser empregado em substituição. Níveis de LH e de esteroides sexuais devem ser medidos com testes ultrasensíveis com limites de detecção adaptáveis à população pediátrica (p.ex., níveis de detecção do LH de 0,3 mIU/mL). Na maior parte dos laboratórios, valores pré-puberais de LH são inferiores a 0,1 mIU/mL.

Na PPDG, o LH e o FSH basais estão em níveis puberais e aumentam com estímulo do GnRH. Picos de LH acima de 5 a 8 mIU/mL sugerem o diagnóstico.

Na PPIG, o LH e o FSH basais são baixos (pré-puberais) e não aumentam com estímulo de GnRH.

### Teste de estímulo com análogo de GnRH

1. Dosar LH, FSH e estradiol.
2. Administrar 20 mcg/kg de agonista de GnRH (acetato de leuprolida) em dose única.
3. Dosar LH em 60 minutos (ou, em alguns protocolos, em 30 minutos).<sup>19</sup> Protocolos variam no tempo da segunda coleta, cada 30 minutos a até 2 horas.
4. Ponte de corte para diagnóstico de PPDG: LH de 3,3 a 5 mIU/mL é o limite superior da normalidade para valores de LH após estímulo em crianças pré-púberes. Meninas com PP não progressiva tendem a apresentar

um aumento lento, atrasado no LH e na relação LH/FSH em comparação com aquelas com PPDG.<sup>20</sup>

5. Medida auxiliar: dosar esteroides sexuais 24 horas após o acetato de leuprolida.

O FSH basal e o FSH pós-estímulo não são úteis em diferenciar crianças púberes das pré-púberes. Eles são medidos apenas para verificar a bioatividade da leuprolida injetável.

A especificidade e o valor preditivo positivo de altos níveis de LH basal e após estímulo para o diagnóstico de PPDG foi de 100% em estudo sobre o tema.<sup>21</sup>

## Exames de imagem e laboratoriais

### PPDG

Pacientes com LH basal ou após estímulo elevados necessitam de exame de imagem para verificar se existe alguma causa identificável para PP no SNC.<sup>22</sup>

O exame de escolha é a RM sem contraste: este exame é suficiente na maioria dos casos, pois não há evidência clara de que os microadenomas de pituitária estejam associados à PP. Somente solicitar RM com contraste para detectar lesões hipotalâmicas ou infundibulares.<sup>23</sup>

É bastante controversa a realização de exames de imagem em meninas de baixo risco para PP, como aquelas que se apresentam após os 6 anos de idade.<sup>24</sup> Em um estudo, nenhuma lesão de SNC foi evidenciada em um grupo de meninas com início da puberdade ao redor dos 6 anos de idade e concentrações de estradiol < 12 pg/mL,<sup>25</sup> enquanto outro estudo encontrou lesões de SNC em mais de 15% das meninas com início da puberdade entre 6 e 9 anos de idade.<sup>26</sup> Assim, existem poucos subsídios para excluir definitivamente esse grupo da investigação.

Adicionalmente, níveis de estradiol devem ser medidos para estabelecer o grau de avanço bioquímico da puberdade. No caso de qualquer suspeita clínica de hipotireoidismo, solicitar testes de tireoide. Além disso, crianças que receberam irradiação do SNC devem ser investigadas para deficiência concomitante de GH.

### PPIG

Para identificar causas periféricas de PP, solicitar:

1. Testosterona e estradiol.
2. LH e FSH.
3. Cortisol (dosado à tarde, para descartar síndrome de Cushing, causa de hiperandrogenismo), DHEA, DHEAS e 17-hidroxiprogesterona.
4. Ultrassonografia abdominal e pélvica, para identificar a presença de cisto ou tumor de ovário. O exame pélvico também pode ser utilizado para monitorar a progressão puberal em meninas; alterações de volume uterino acima de 2 mL sugerem puberdade progressiva.

### Considerações finais

O principal objetivo do tratamento da PPDG é permitir que a criança cresça e atinja a altura normal do adulto, conforme prevista para seu potencial genético. Para pacientes com PP idiopática, a decisão de tratar depende da taxa de maturação sexual e da estimativa da altura final do adulto, conforme determinada pelo avanço da idade óssea. Algumas formas de PPDG são lentamente progressivas e não requerem tratamento.

O tratamento da PP pode ser visto no Capítulo "Puberdade precoce – tratamento".

## Referências bibliográficas

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
2. Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. *Pediatric and adolescent gynecology*. 4.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
3. Boepple PA, Crowley WF Jr. Precocious puberty. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds.). *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. v.1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p.989.
4. Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child* 2003;88(5):414-8.
5. Mahachokietwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:118.
6. Jung H, Carmel P, Schwartz MS, Witkin JW, Bentele KH, Westphal M, et al. Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor alpha, a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4695-701.
7. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282.
8. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2276-80.
9. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2276.
10. Escovitz OH, Cassoria F, Comite F, et al. LHRH analog treatment of central precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci* 1985;458:174.
11. Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr* 2013;162:637.
12. Anastasi JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):276-9.
13. Frisch LS, Copeland KC, Boepple PA. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan. *Pediatrics* 1992;90:102.

14. Nabhan ZM, West KW, Eugster EA. Oophorectomy in McCune-Albright syndrome: a case of mistaken identity. *J Pediatr Surg* 2007;42:1578.
15. Schmidt H, Kless W. Secondary central precocious puberty in a girl with McCune-Albright syndrome responds to treatment with GnRH analogue. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11:77.
16. Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:533.
17. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Ogden CL, Dietz WH. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, weight, and height. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(2):301-8.
18. Saenger P. Premature adrenarche. In: Fineberg L, Kleinman R (eds.). *Saunders Manual of pediatric practice*. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002. p.833.
19. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Göncü N, Alıkaşifoğlu A. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(1):12-7.
20. Chi CH, Durham E, Neely EK. Pharmacodynamics of aqueous leuprolide acetate stimulation testing in girls: correlation between clinical diagnosis and time of peak luteinizing hormone level. *J Pediatr* 2012;161:757.
21. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3539-44.
22. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123(4):e752-62.
23. Białowska J, Biele A, Zimny A, Lubkowska K, Bednarek-Tupikowska G, Sozanski T, et al. Are T2-weighted images more useful than T1-weighted contrast-enhanced images in assessment of postoperative sella and parasellar region? *Med Sci Monit* 2011;17(10):MT83-90.
24. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366.
25. Chalumeau M, Chermatilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002;109(1):61-7.
26. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012;7(1):e29829.

# 25 Puberdade precoce – tratamento

JAQUELINE NEVES LUBIANCA

## **Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) ou central**

1. Lesões e tumores do sistema nervoso central (SNC) – deve-se tratar a causa subjacente, cirurgicamente, sempre que possível, exceto em hamartomas hipotalâmicos benignos, que podem ser deixados *in situ* e acompanhados radiologicamente ao longo do tempo.
2. Idiopática – a primeira opção são os análogos de GnRH, seguros e efetivos. Entretanto, nem todos os pacientes necessitam ser medicados. Os análogos de GnRH também podem ser empregados nas PPDG causadas por hamartoma hipotalâmico benigno e naquelas que inicialmente se apresentam com puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG), mas causam ativação secundária do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO).

O objetivo primário do tratamento para PPDG é permitir que a criança cresça e atinja a altura normal para o adulto. Assim, a decisão de tratar inclui a análise do ganho de altura previsto com o tratamento. Os pais mais frequentemente

preocupam-se com o início precoce da menstruação, julgando ser estressante para crianças muito jovens. Entretanto, indicar o tratamento primariamente para evitar consequências psicossociais previstas para puberdade precoce (PP) deve ser visto com cautela, por causa da falta de estudos nessa área.

A decisão de tratar com análogos depende da idade da criança, da taxa de progressão puberal (maturação sexual), da velocidade de crescimento e da altura final estimada com base no avanço da idade óssea.

Considera-se avanço lento da progressão puberal quando não existir alteração no estágio de mamas, pelos púbicos ou desenvolvimento genital durante 6 ou mais meses de observação.<sup>1</sup>

A velocidade de crescimento estatural é considerada acelerada se for superior a 6 cm por ano.

As considerações a seguir podem orientar a decisão de se utilizar no manejo algum fármaco.

1. Idade – crianças com PPDG que se apresentam com idade muito baixa e têm rápida progressão da maturação terão fechamento precoce das epífises e redução da estatura final se não tratadas. São as crianças que mais se beneficiam do tratamento.<sup>2</sup> Por outro lado, crianças que se apresentam com idade mais próxima à da puberdade normal ou que têm uma variante de PP lentamente progressiva podem não necessitar de nenhum tratamento.<sup>3</sup>
2. Em meninas, o tratamento com análogo do GnRH resulta em um ganho de estatura final de 9 a 10 cm se o tratamento for iniciado antes dos 6 anos de idade e de 4 a 7 cm se o tratamento for iniciado entre 6 e 8 anos de idade.<sup>2</sup> Entretanto, se a criança já tiver idade óssea muito avançada, o ganho ficará no limite inferior dessa variação.
3. Taxa de maturação – se a PP é lentamente progressiva, é improvável que vá comprometer o potencial de altura final (adulto). Em um estudo com



16 meninas que foram acompanhadas por 12 anos sem tratamento, todas atingiram a altura prevista para o adulto.<sup>3</sup> Apesar do início precoce do desenvolvimento mamário, a menarca ocorreu na idade normal (em média aos 11 anos de idade). A experiência clínica tem demonstrado que muitos casos de PP, principalmente em meninas com início após os 6 anos de idade, será lentamente progressiva.

4. Predição da estatura – se a predição de estatura (baseada na altura e na velocidade de crescimento, combinada com a idade óssea) é acima de 150 cm em meninas, o tratamento provavelmente não é necessário para atingir a estatura final do adulto, e um manejo conservador é adequado.

Exemplo: uma criança apresentando-se com PPDG antes dos 6 anos de idade com desenvolvimento mamário e de pelos púbicos, idade óssea avançada e velocidade de crescimento acelerada provavelmente irá se beneficiar do tratamento com agonista do GnRH. Já no caso de uma criança com início precoce da puberdade e história de lenta progressão de desenvolvimento puberal e estatural, o mais adequado é monitorar, sem tratamento, por 3 a 6 meses para estabelecer o ritmo da progressão puberal antes de tomar a decisão de tratar.<sup>2</sup>

### **Tratamento com análogo de GnRH**

#### **Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) ou central**

A administração do análogo de GnRH resulta em um estímulo inicial na secreção de gonadotrofinas pela hipófise, seguido de um bloqueio completo, mas reversível, do eixo hipófise-gonadal. Seu uso desacelera a puberdade e melhora o ganho de estatura quando comparado à previsão de altura pré-tratamento. Deve ser empregado até o momento em que seja seguro e apropriado deixar a puberdade seguir.

1. Efeito na estatura – a eficácia do tratamento em longo prazo com análogo está embasada em um relato de 98 crianças com PPDG. O início precoce do tratamento leva a melhores respostas. Em 54 pacientes que tinham menos de 2 anos de intervalo entre o início da puberdade e o início do tratamento, a estatura final foi similar à altura prevista pela altura dos pais, sugerindo que o tratamento é eficaz em preservar o potencial de crescimento. Vinte e uma crianças excederam a altura prevista.<sup>4</sup>
2. Formulações e dosagem – o análogo de GnRH pode ser empregado em doses mensais ou trimestrais. As diferentes formulações não foram testadas em ensaios clínicos, portanto a escolha recai sobre a preferência clínica e a disponibilidade local. As apresentações possíveis de tratamento são:
  - triptorrelina 11,25 mg a cada 3 meses;
  - acetato de leuprorrelina 3,75 mg mensalmente.
3. Monitoração do tratamento – o acompanhamento do uso do análogo do GnRH deve demonstrar que o objetivo do tratamento está sendo atingido: obter supressão do eixo, lentificação do processo puberal e do avanço da idade óssea e melhora do ganho de estatura final. O acompanhamento para a avaliação do desenvolvimento puberal e do crescimento deverá ser realizado a cada 3 a 6 meses. A idade óssea deve ser medida radiograficamente a cada 6 a 12 meses. Se o tratamento está adequado, o desenvolvimento mamário deve cessar, e a velocidade de crescimento e a taxa de avanço da idade óssea devem diminuir. O desenvolvimento de pelos pubianos pode prosseguir apesar do uso do análogo, pois ele não age na produção de andrógenos pela adrenal.

Recomenda-se a realização de medidas seriadas de LH e de estradiol, iniciando 2 meses após o início do tratamento e após qualquer ajuste de dose. As medidas são realizadas sempre imediatamente antes da próxima admi-

nistração do análogo do GnRH. Em geral, a supressão do LH e do estradiol a níveis pré-puberes sugere que a dose empregada está correta.

Se ocorrer progressão puberal clinicamente evidente, um dos métodos a seguir deve ser empregado para determinar se a dose do agonista está suficiente:

- teste de estímulo com análogo de GnRH: usado para avaliar o grau de supressão do eixo hipófise-ovário. Quando a supressão for completa, não existe aumento do LH em resposta à administração do análogo. Por outro lado, se o eixo não estiver completamente suprimido (por dose inadequada ou má adesão ao tratamento), os níveis de LH subirão em 2 horas (em resposta ao estímulo provocado pelo agonista), pois os gonadotrofos da hipófise não estão totalmente dessensibilizados;
- medida das concentrações de LH após a dose terapêutica do análogo do GnRH: deve-se dosar LH 30 a 90 minutos após a injeção terapêutica do análogo de GnRH para avaliar a resposta ao tratamento.<sup>2</sup> Uma dosagem de LH < 2,5 mIU/mL 90 minutos após a administração do análogo de GnRH confirma uma supressão puberal adequada com sensibilidade e especificidade de 100% e 88%, respectivamente (quando comparado com o padrão-ouro, que é o teste de estímulo com GnRH intravenoso).<sup>5</sup> Pacientes com níveis séricos de LH acima dessa concentração devem aumentar a dose do tratamento. Não deve ser realizado nos primeiros meses de tratamento, pois o LH não estará ainda totalmente suprimido (efeito agonista, antes do efeito antagonista, estará subindo ainda após cada dose do agonista).

#### Acompanhamento

Tratamento com análogo de GnRH não causa efeitos a longo prazo sobre o eixo hipófise-gonadal. A supressão é reversível após a suspensão da medicação. O uso do análogo não afeta a função gonadal: meninas tratadas ou não

tratadas apresentam mesmos níveis hormonais, mesmo volume uterino e ovariano. A densidade mineral óssea pode diminuir durante terapia prolongada, mas a massa óssea é recuperada após o tratamento e o pico de massa óssea é atingido normalmente. Assim, a monitoração da massa óssea não é recomendada durante o tratamento. Sugere-se apenas adequada ingestão de cálcio durante e após o tratamento.

A puberdade normal tipicamente retorna dentro de 1 ano após o término do uso do análogo mensal. Em um estudo, a menarca ocorreu  $17,5 \pm 11,2$  meses após a última injeção do análogo, sendo um pouco mais precoce em meninas que já tinham menstruado antes do início do tratamento quando comparada à das que não tinham menstruado.<sup>6</sup>

A escolha da formulação do análogo de GnRH depende da preferência da paciente, do médico e da medicação que é dispensada pela Secretária da Saúde – Divisão de Medicamentos Especiais, em cada Estado. A dose deve ser ajustada para resposta clínica. A família deve ser informada que um pequeno sangramento vaginal poderá ocorrer após o início do tratamento com análogo, decorrente da queda dos níveis de progesterona.

No Ambulatório Infantojuvenil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), utiliza-se acetato de leuprorrelina depósito (Lupron Depot® mensal) via intramuscular (IM), 1 vez a cada 28 dias, iniciando com uma dose de 3,75 mg (até 15 kg) ou 7,5 mg (25 kg), dependendo do peso da criança (cerca de 0,3 mg/kg/dose). Crianças menores de 8 anos podem necessitar de maiores doses por quilo do que crianças maiores.

Uma alternativa é o emprego de preparações trimestrais de leuprolida (Lupron Depot® 11,25 mg) para famílias que desejam administrações menos frequentes, apesar de essa forma de administração não ter sido tão estudada. Para a maioria dos pacientes, inicia-se com uma dose de 11,25 mg, e ajustes são realizados se o eixo não for adequadamente suprimido.

A resposta é monitorada acessando o desenvolvimento puberal e o crescimento a cada 3 meses, ajustando-se a dose do agonista se a progressão puberal não estiver suprimida. Cerca de 3 meses após o início da terapia, dosam-se os níveis de LH imediatamente antes da administração da próxima dose (ver item “Monitoração do tratamento”). Geralmente, mantém-se o tratamento até 11 anos nas meninas, ou ao atingir uma idade óssea de 12 anos. A decisão de continuar o uso do análogo deve ser individualizada, considerando-se a idade da criança, a idade óssea e a previsão de altura pela idade óssea, a altura final prevista e o desejo de pertencer ao seu grupo social.

**Puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG) ou periférica**  
PPIG não responde a terapia com análogos de GnRH. O tratamento é dirigido para a causa subjacente, visando a interromper a produção excessiva de hormônios ovarianos ou adrenais ou fontes exógenas.

1. Cisto folicular funcionante – é a causa mais comum de PPIG em meninas. O cisto se desenvolve e regride espontaneamente, assim, o manejo conservador sem cirurgia é o indicado na maioria dos casos. Pacientes devem ser acompanhadas até regressão do cisto.
2. Tumores de adrenais ou ovarianos – necessitam de cirurgia. Pacientes com tumores secretantes de hCG podem necessitar de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, dependendo do sítio e do tipo histológico.
3. Exposição exógena a esteroides sexuais – deve-se identificar e remover. Após a retirada do agente, as alterações puberais costumam regredir.
4. Hiperplasia adrenal congênita não clássica – defeito de esteroidogênese adrenal, que deve ser tratado com glicocorticosteroides.

Síndrome de McCune–Albright requer uma abordagem diferente, pois é causada por uma mutação que resulta em um hiperestímulo dos tecidos que

produzem esteroides sexuais. Para preservar a fertilidade, as crianças precisam ser tratadas com drogas que inibem a esteroidogênese ou a ação dos hormônios gonadais.

5. Síndrome de McCune-Albright – o tratamento para meninas com esta síndrome inclui estratégias para bloquear a biossíntese de estrógenos com inibidores da aromatase ou bloqueadores estrogênicos. Testolactona, uma nova geração de inibidores da aromatase, é parcialmente efetivo em reduzir a recorrência de cistos ovarianos e lentificar a progressão puberal,<sup>7</sup> mas perde sua eficácia ao longo do tempo. O uso de inibidores de aromatase de gerações mais antigas como fadrozole, anastrozole ou letrozole é ineficaz para tratamento de longo prazo. Tratamento com tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor estrogênico, não parece ser mais eficaz que os inibidores de aromatase.

Algumas pacientes com PPIG podem desenvolver um componente de PPDG, decorrente da exposição prolongada a hormônios sexuais. Normalmente, encontra-se nelas um avanço de idade óssea, e o tratamento coadjuvante com análogo de GnRH pode ser necessário.

### Puberdade precoce incompleta

Pacientes com telarca prematura isolada ou adrenarca prematura não necessitam de terapia, mas devem ser examinados periodicamente, para excluir a forma completa em desenvolvimento (PPDG).

### Considerações finais

O principal objetivo do tratamento da PPDG é permitir que a criança cresça e atinja a altura normal do adulto, prevista para seu potencial genético. Para

pacientes com PP idiopática, a decisão de tratar depende da taxa de maturação sexual e da estimativa da altura final do adulto, conforme determinada pelo avanço da idade óssea. Algumas formas de PPDG são lentamente progressivas e não requerem tratamento.

Se o tratamento para PPDG for recomendado, análogo de GnRH está indicado (grau de evidência 1B). Para crianças com PPDG rapidamente progressiva, o início precoce da terapia está associado com maiores benefícios em relação à estatura.

Aumentos significativos em estatura podem ser atingidos com vários análogos de GnRH, e os dados são insuficientes para recomendar uma fórmula em relação a outra. A escolha depende da paciente, do médico e dos órgãos fornecedores. No ambulatório do HCPA, emprega-se acetato de leuprorelina IM a cada 28 dias.

Durante o tratamento com análogo de GnRH, as pacientes devem ser avaliadas periodicamente para o desenvolvimento puberal, o crescimento e a idade óssea para determinar a adequação da dose. A dosagem de LH e estradiol (imediatamente antes da próxima dose de análogo) deve ser realizada 2 meses após o início do tratamento.

O tratamento da PPIG consiste na remoção da fonte produtora de hormônios e não responde ao uso de análogo de GnRH.

Puberdade precoce incompleta é uma variante da normalidade e não exige tratamento. Entretanto, como uma parte dessas pacientes pode vir a desenvolver puberdade precoce, deve ser avaliada regularmente.

## **Caso clínico**

### **Identificação:**

- paciente com idade de 7 anos e 3 meses (18.09.02);
- estudante da 2ª série.

**Motivo da consulta:**

- aumento das mamas, que iniciou em agosto (6 anos e 9 meses), achando que se tratava apenas de gordura;
- há presença de secreção vaginal;
- nega aparecimento de pelos púbicos;
- relata suor há alguns meses.

**História médica pregressa:**

- nasceu de parto normal;
- peso 3.645 g;
- recebeu alta juntamente com a mãe;
- história de fusão de pequenos lábios;
- usou estrógenos equinos conjugados até os 3 anos.

**História familiar:**

- mãe: 43 anos de idade, 1,74 m de altura, menstruou aos 13 anos, possui histórico de cálculo de vesícula biliar;
- pai: 35 anos de idade, 1,73 m de altura, possui aumento dos níveis de triglicérides e de colesterol.

**História psicossocial:**

- fazia natação na escola por 30 min, 2 vezes por semana;
- no momento, está sem realizar atividade física;
- alimentação: sempre repete toda a comida;
- mãe afirma que a paciente alimenta-se bem.

**Exames complementares:**

- radiografia de idade óssea, realizada em 06/11/2009:



- IC: 7 anos e 1 mês (85 meses);
- idade óssea: 8 anos e 4 meses (100 meses);
- desvio-padrão (DP): 8,3 meses;
- soma: 85 meses + 8,3 + 8,3 (2 DP) = 101,6 ou  $100 - 85 = 15 / 8,3 = 1,80$ .
- exames de laboratório, realizados em 16/11/2009:
  - hemograma dentro dos parâmetros da normalidade;
  - TSH: 1,44;
  - 17-OH: 0,46 ng/mL;
  - E2 16,6 pg/mL;
  - LH 0,00 UI/mL.

**Exame físico:**

- peso: 35,4 kg;
- estatura: 1,34 m;
- IMC: 19,7 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso);
- PA: 80 × 60 mmHg;
- axilas: sem pelos;
- tireoide palpável;
- AC: RR, 2t, BNF;
- abdome: plano, sem massas, sem hirsutismo;
- mamas: mínimo botão à direita (< 1 cm), Tanner II;
- vulva: sem pelos púbicos, Tanner I, sem fusão de lábios menores;
- hímen íntegro, permeável.

**Altura potencial:** 1,65 m (média da altura dos pais menos 8 cm).

**Impressão:** telarca precoce isolada? Puberdade precoce (idade óssea li-mítrofe)?

**Conduta:** dosar LH, FSH. Repetir radiografia de idade óssea em 3 meses. Revisão clínica em 3 meses. Aumentar exercícios físicos. Perder peso.

**Exames realizados em 07/01/2010:**

- LH: 0,04 mUI/mL;
- FSH: 1,50 mUI/mL (em crianças de 6 a 10 anos: entre 0,2 e 1,3 mUI/mL) – método: quimioluminescência.

Repetir radiografia em março/2010.

A paciente retornou em maio de 2010.

**Consulta realizada em 27/05/2010:**

- notou pequeno aumento das mamas;
- não notou pelos axilares ou púbicos;
- suor ocasional;
- pequena leucorreia;
- não realizou radiografia de idade óssea.

**Exame físico:**

- peso: 37,3 kg;
- altura: 1,36 m;
- IMC: 20,1 kg/m<sup>2</sup>;
- sem pelos axilares ou púbicos;
- mamas: botão bilateral;
- abdome: plano, deposição central gordura.

**Impressão:** telarca precoce isolada? Puberdade precoce (idade óssea limitrofe)?

**Conduta:** dosar LH, FSH. Repetir radiografia de idade óssea em 3 meses. Perder peso.

**Exames realizados em 07/01/2010** LH 0,04 mUI/mL; FSH 1,50 mUI/mL (crianças 6 a 10 anos 0,2 a 1,3) – método quimioluminescência. Repetir radiografia de idade óssea em março/2010.

**Impressão:** puberdade precoce (central).

**Conduta:** teste com análogo de GnRH. Ecografia pélvica. Discutido tratamento com análogo GnRH.

**Teste com análogo de GnRH realizado em 26/10/2010 (paciente com 8 anos de idade):**

- FSH basal: 5,3;
- LH basal: 0, 4 e 120 minutos após análogo, 20,2 mUI/mL – hiper-resposta do LH.

**RM realizada em 28/10/2010:**

- sem lesão intracraniana ou coleções extra-axiais;
- sem desvio da linha média, ventrículos dilatados em posição normal;
- arqueduto pérvio;
- demais sem particularidades I: ventriculomegalia infra e supratentorial;
- fundo de olho e campimetria normais.

**Ecografia pélvica realizada em 03/09/2010 (paciente com 8 anos de idade):**

- útero AVF tubular  $3,6 \times 1,2 \times 1,4$  (v.  $3,14 \text{ cm}^3$ );
- endométrio visível: 0,2 cm;
- relação corpo/colo: 2;
- ovários com 5 ou mais folículos, com volumes de 1,57 e 1,18.

**Impressão:** puberdade precoce isossexual central – alteração do SNC.

**Conduta:** foi prescrito análogo de GnRH – acetato de leuprorrelina 3,75 mg a cada 28 dias.

**Radiografia de idade óssea realizada em dezembro/2011:**

- IC: 9 anos e 3 meses;
- IO: 9 anos e 8 meses;
- idade óssea apenas 1 DP acima da média.

**Conduta:** LH suprimido. Tratamento por 1 ano.

**Exame físico após última dose em 07/12/2011:**

- peso: 45,5 kg;
- altura: 1,46 m;
- IMC: 21,36 kg/m<sup>2</sup>;
- mama Tanner II e pelos púbicos Tanner I.

**Referências bibliográficas**

1. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366.
2. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123(4):e752-62.
3. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415.
4. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuille PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;85(10):4711-6.

5. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty: validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate Injection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(1):126–30.
6. Tanaka T, Niiimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1371–6.
7. Feuillan PP, Foster CM, Pescovitz OH, Hench KD, Shawker T, Dwyer, A et al. Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. *N Engl J Med* 1986;315(18):1115–9.

# 26

## Indução da ovulação

MARIO CAVAGNA

### Concelto

Entende-se por indução da ovulação a indução farmacológica do processo ovulatório em mulheres com comprometimento em algum ponto do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal que leve a uma ovulação deficiente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), há três tipos de distúrbios ovulatórios:<sup>1</sup>

- grupo I: hipogonadismo hipogonadotrópico, no qual ocorre uma insuficiência hipotalâmica-hipofisária com consequente liberação inadequada de gonadotropinas, impedindo o desenvolvimento folicular satisfatório;
- grupo II: os níveis de gonadotropinas estão dentro dos limites da normalidade, mas há uma disfunção do eixo que leva a distúrbios ovulatórios. A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a principal entidade representante deste grupo;
- grupo III: hipogonadismo hipergonadotrópico, cuja anormalidade de base é a insuficiência ovariana. Neste último grupo, a indução farmacológica da ovulação é ineficaz, pois já há níveis elevados de hormônio foli-

culoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) e a anomalia é dos próprios ovários, não responsivos às gonadotropinas.

### **Diagnóstico da anovulação**

A anamnese é fundamental para o diagnóstico de distúrbios da ovulação; a paciente irá relatar alterações menstruais: oligomenorreia, polimenorreia e mesmo amenorreia. Pesquisa-se, também, o estilo de vida, como prática exagerada de exercícios físicos e emagrecimento importante. Ciclos eumenorreicos, índice de massa corpórea (IMC) normal e dosagens hormonais basais dentro dos parâmetros da normalidade são altamente indicativos de ciclos ovulatórios. Os exames hormonais solicitados rotineiramente são as dosagens séricas basais (3º dia do ciclo): FSH, LH, estradiol e prolactina (PRL). A determinação das gonadotropinas hipofisárias e do estradiol reflete o funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. A mensuração dos níveis de prolactina, em mulheres eumenorreicas, pode ser discutível, uma vez que na presença de ciclos regulares a hiperprolactinemia parece não afetar as probabilidades de gravidez.<sup>2</sup> A determinação dos níveis séricos de progesterona na fase lútea (entre o 20º e o 22º dias do ciclo) reflete a função lútea e, conseqüentemente, a ocorrência de ovulação. O diagnóstico da SOP é realizado com base nos critérios de Rotterdam, que, embora questionáveis sob alguns aspectos, são os mais utilizados nas publicações sobre o assunto. Considera-se a presença de sinais clínicos ou laboratoriais de hiperandrogenismo, oligo ou anovulação, e aspecto ovariano multifolicular à ultrassonografia pélvica endovaginal. Faz-se o diagnóstico de SOP na presença de dois desses fatores.<sup>3</sup> A ultrassonografia seriada é muito útil na avaliação da função ovulatória, pois permite observar o desenvolvimento folicular, a evolução do endométrio e detectar a rotura do folículo dominante.<sup>4</sup> A avaliação da função da tireoide, por meio da determinação do TSH e do T4 livre, é im-

positiva, pois alterações tireoidianas costumam ser acompanhadas de problemas ovulatórios. Testes como a curva de temperatura basal e a biópsia de endométrio são raramente empregados atualmente; em nosso serviço, foram abandonados há vários anos.

### **Abordagem da anovulação do tipo I (hipogonadismo hipogonadotrófico)**

Deve-se avaliar se o hipogonadismo hipogonadotrófico é secundário a excessiva perda de peso ou atividade física intensa, pois estas condições são corrigidas com orientação e mudança do estilo de vida. Outra condição que pode levar a hipogonadismo hipogonadotrófico é a hiperprolactinemia, que será abordada a seguir. Quando a alteração é no eixo hipotalâmico-hipofisário, a indução da ovulação é realizada com o emprego das gonadotropinas, o FSH e o LH. Uma abordagem eficaz e fisiológica seria a infusão intermitente de GnRH, por meio de uma bomba de infusão com liberação pulsátil, com dosagem e frequência predeterminadas, habitualmente 5 mcg em bolo a cada 60 ou 90 minutos.<sup>5</sup> Esse tipo de abordagem requer função hipofisária normal. Atualmente, é raramente empregada, pela disponibilidade de gonadotropinas de utilização mais cômoda e de boa eficácia. Como há deficiência de ambas as gonadotropinas, empregam-se, obrigatoriamente, o FSH e o LH, sejam urinários ou recombinantes. A dosagem de FSH pode variar de 75 a 150 UI diários, e o LH é habitualmente empregado na posologia de 75 UI diariamente. Há preparações urinárias e recombinantes de FSH, e também a opção da gonadotropina menopausal humana (hMG), medicação de origem urinária que contém 75 UI de FSH e 75 UI de LH. A duração do tratamento é variável, podendo ser necessários vários dias para que a paciente comece a responder com desenvolvimento folicular. O desencadeamento da ovulação é feito com gonadotropina coriônica humana (hCG) na dose de 5.000 UI do produto urinário ou 250 mcg do produto recombinante, por via subcutânea.



Na anovulação do grupo I, recomenda-se o suporte da fase lútea, visto que a deficiência de LH pode comprometer a função do corpo lúteo. Emprega-se a progesterona micronizada, por via intravaginal, na dose de 400 a 600 mg diariamente, até o teste de gravidez. Outro recurso para o suporte da fase lútea é a administração de hCG. Os casos devem ser individualizados e acompanhados cuidadosamente para que se obtenham resultados satisfatórios.

### Hiperprolactinemia

A primeira etapa na abordagem da hiperprolactinemia é identificar sua causa; muitas vezes, o uso de medicações pode estar relacionado com o problema, como alguns agentes anti-hipertensivos, antieméticos e antidepressivos. Níveis elevados de PRL atuam no hipotálamo, alterando a liberação de GnRH, com consequente distúrbio ovulatório, que pode inclusive evoluir para amenorreia. Por esse motivo, a hiperprolactinemia é considerada causa de hipogonadismo hipogonadotrópico. A procura de adenomas hipofisários é justificada com níveis de PRL acima de 100 ng/mL. A importância mais relevante na determinação dos níveis de PRL é na presença de alterações menstruais. Níveis de PRL até 100 ng/mL são mais frequentemente associados a medicamentos, causas idiopáticas e microprolactinomas; níveis acima de 200 a 250 ng/mL sugerem a presença de macroprolactinomas.<sup>6</sup> Portanto, em termos de indução da ovulação, o tratamento com agonistas da dopamina está indicado se houver alterações menstruais. Nesses casos, busca-se a normalização da prolactinemia com o uso dos agonistas da dopamina, sendo os mais utilizados: bromocriptina e cabergolina. A bromocriptina comumente é empregada na dose de 2,5 mg, 2 vezes/dia, iniciando-se com 1,25 mg ao deitar, por 1 semana, e depois aumentando-se a dose gradualmente, para minimizar os efeitos colaterais, como náusea, vômitos e hipotensão postural. A cabergolina é utilizada na dose de 0,25 mg por via oral, 2 vezes/semana.

### **Abordagem da anovulação do tipo II**

Nesta categoria, encontra-se a mais frequente causa endócrina de disovulia: a SOP. A abordagem inicial da SOP deve ser sempre a avaliação clínica da mulher: a pesquisa da síndrome metabólica é de boa norma, e modificações do estilo de vida podem ter grande valor para facilitar o processo ovulatório. Nas mulheres com sobrepeso e obesidade, uma perda de 5 a 10% do peso corporal pode ser suficiente para restabelecer ciclos ovulatórios.<sup>7</sup>

### **Indução indireta**

Chama-se indução ovulatória indireta quando são empregados medicamentos por via oral que levam a aumento da liberação hipofisária de gonadotropinas. A medicação mais utilizada e conhecida é o citrato de clomifeno (CC). Este é um modulador seletivo de receptor estrogênico (SERM), que atua competindo com receptores de estrogênio e fazendo com que ocorra liberação hipotalâmica de GnRH e hipofisária de FSH. O início do tratamento costuma ser entre o 2º e o 5º dia do ciclo menstrual, e a dosagem habitual é de 50 a 100 mg diários, por 5 dias. Em nosso serviço, emprega-se o CC na dose de 100 mg diários, do 3º ao 7º dia do ciclo menstrual. Não se deve empregar mais de 750 mg como dose total de CC e, se houver três ciclos sem resposta, a paciente deve ser considerada clomifenorresistente e deve ser indicado outro tipo de indução ovulatória. Com o uso de CC, obtêm-se uma taxa de ovulação de 75 a 80%<sup>8</sup> e uma taxa de gravidez de 22% por ciclo ovulatório.<sup>9</sup> Outros SERM também podem ser empregados como indutores da ovulação, como o tamoxifeno, mas o CC é a principal droga utilizada para essa finalidade. Nos casos de SOP, é motivo de controvérsias o emprego da metformina com o objetivo de induzir ou potencializar a indução ovulatória. Alguns autores consideram que a metformina isoladamente poderia ser empregada como agente indutor da ovulação. Na dose de 850 mg, 2 vezes/dia, pode-

ria restaurar ciclos ovulatórios na maioria das pacientes com SOP após 4 a 6 meses de tratamento.<sup>10</sup> Metanálise realizada por Lord et al.<sup>11</sup> sugere que a metformina é um tratamento efetivo para a anovulação na SOP e seu emprego como agente de primeira escolha pode ser justificado. Há publicações que relatam benefícios na associação clomifeno-metformina,<sup>12</sup> enquanto outras não apontam vantagens na associação. Legro et al.,<sup>13</sup> estudando 626 mulheres por 6 meses, obtiveram 22,5% de nascidos vivos com a associação de CC e placebo, 26,8% com CC e metformina e apenas 7,2% utilizando metformina e placebo. O consenso da European Society of Human Reproduction and Embryology diz que a metformina deve ser empregada apenas quando houver intolerância à glicose, e não parece haver vantagens na associação da metformina com CC em pacientes com SOP.<sup>7</sup> Em nosso serviço, emprega-se rotineiramente a metformina quando houver resistência à insulina ou IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, ou quando se estimula a ovulação para fertilização *in vitro* em pacientes com SOP, para diminuir as possibilidades de síndrome da hiperestimulação ovariana (OHSS).<sup>14</sup> É empregada, habitualmente, a dose de 850 mg, 2 vezes/dia.

Uma das possíveis dificuldades do CC é a baixa qualidade endometrial e do muco cervical, por causa da ação antiestrogênica. Quando isso ocorre, não se utiliza o recurso da associação de estrogênios; é preferível indicar a indução direta com gonadotropinas. Um outro método de indução indireta é o emprego de inibidores de aromatase, sendo o letrozol o mais utilizado. É um recurso que pode, inclusive, ser utilizado em pacientes clomifenorresistentes ou com ação antiestrogênica que leve à má qualidade do endométrio e do muco cervical. O letrozol atua diminuindo a conversão de andrógenos em estrógenos nas células granulosas, propiciando, assim, efeito de retroalimentação positiva sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário, pela diminuição dos níveis circulantes de estrógenos. Dessa forma, há um aumento na libe-

ração hipofisária de gonadotropinas, o que estimula o crescimento e o desenvolvimento foliculares.<sup>15</sup> Embora a utilização de inibidores da aromatase tenha sido questionada por ser *off-label*, seu emprego tem-se demonstrado seguro e eficiente. É medicação obrigatória, por exemplo, nos protocolos de estimulação ovariana para congelamento de oócitos em pacientes com câncer de mama.<sup>16</sup> O esquema recomendado é de 5 mg diários, do 3º ao 7º dia do ciclo menstrual. Em pacientes com falha de resposta ao CC, o emprego de letrozol mostrou a mesma eficácia que o uso contínuo de FSH recombinante e superior à associação de CC com FSH recombinante.<sup>17</sup>

Embora não seja absolutamente necessário nos casos de indução indireta, adota-se a conduta, em nosso serviço, de desencadear a ovulação com hCG na dose de 5.000 UI do produto urinário ou 250 mcg do produto recombinante, por via subcutânea; o momento ideal de administrar o hCG é na presença de folículo entre 18 e 22 mm.<sup>18</sup>

A monitoração por meio da ecografia pélvica endovaginal do desenvolvimento folicular é obrigatória; considera-se inadequada a indução ovulatória sem monitoração. Atualmente, não é difícil o acesso ao exame ecográfico, o que torna injustificável a ausência de monitoração. O controle ecográfico do desenvolvimento folicular permite evitar complicações como a gravidez múltipla, hiperestimulação ovariana ou insistir em tratamento que não está surtindo efeito.

### Indução direta

Quando se emprega a indução ovulatória com gonadotropinas, está sendo utilizada a chamada indução direta; são fornecidos à paciente, diretamente, o FSH e eventualmente o LH necessários ao recrutamento e desenvolvimento folicular. Os cuidados com a monitoração devem ser redobrados, pois a indução direta pode levar a um desenvolvimento folicular excessivo, com riscos

de prenhez múltipla e OHSS. Esta síndrome é caracterizada por aumento na permeabilidade vascular, com perda de líquido para o terceiro espaço, hemoconcentração e complicações como tromboembolismo, insuficiência renal e respiratória nos casos mais graves;<sup>19</sup> é complicação iatrogênica que pode e deve ser evitada, sendo fundamental para isso a monitoração adequada do ciclo. O objetivo, na indução da ovulação, é o de promover o desenvolvimento monofolicular, sendo aceitável, na dependência das características clínicas da paciente, o desenvolvimento de dois ou no máximo três folículos. Deve-se reiterar que a monitoração ecográfica é impositiva e, se houver o desenvolvimento de mais de três folículos > 14 mm, o ciclo deve ser cancelado e a paciente deve ser orientada a fazer abstinência sexual ou utilizar preservativo, para evitar o risco de gravidez múltipla. Para indução ovulatória com gonadotropinas, podem ser utilizados os esquemas de *step-down*, ou seja, inicia-se com uma dose maior de gonadotropinas e diminui-se após o início do desenvolvimento folicular, ou o esquema de *step-up*, iniciando-se com dose baixa e posterior aumento. Em seu estudo, van Santbrink et al.<sup>20</sup> relataram melhores resultados com o *step-down*, iniciando a indução com 150 UI de FSH e diminuindo a dose quando houver folículo > 10 mm. Homburg e Howles<sup>21</sup> recomendam o *step-up*, iniciando a indução com 75 UI de FSH e aumentando a dose, se necessário, em 37,5 UI após 7 dias. Em nosso serviço, é utilizado o esquema de *step-up*. Inicia-se a indução com 50 a 75 UI de FSH recombinante e, se necessário, aumenta-se a dose após 5 a 7 dias. O tratamento é iniciado no 2º ou 3º dia do ciclo menstrual espontâneo ou de sangramento induzido. Por vezes, a duração da indução ovulatória pode ser longa, superando 3 semanas, sem prejuízo dos resultados em termos de gravidez. Emprega-se, rotineiramente, o desencadeamento da ovulação com hCG, 5.000 UI do produto urinário ou 250 mcg do produto recombinante, na presença de folículo com diâmetro máximo  $\geq$  18 mm. O suporte da fase lútea não é realizado.

### **Abordagem da anovulação do grupo III**

Os casos de hipogonadismo hipergonadotrópico caracterizam-se por insuficiência ovariana, portanto, a indução ovulatória, seja direta ou indireta, não trará resultados. Ressalte-se que, nos casos de falência ovariana prematura, a insuficiência gonadal pode não ser permanente e que pode ocorrer ovulação intermitente e não previsível em até 25% dos casos; a ocorrência de gravidez espontânea pode chegar a 10%, especialmente em mulheres mais jovens.<sup>22-24</sup> Entretanto, na maioria das vezes, a solução para essas pacientes é a gravidez com programa de doação de oócitos. Nas mulheres que não desejam engravidar, indica-se a terapia de reposição hormonal.

### **Suporte da fase lútea**

O suporte da fase lútea com progesterona não é utilizado rotineiramente nos casos de indução em pacientes anovulatórias. A exceção é a anovulação do grupo I, pois níveis baixos de LH poderiam levar a insuficiência lútea. Na abordagem da infertilidade, impõe-se o suporte da fase lútea quando o tratamento é feito com bloqueio hipofisário com análogos do GnRH e (ou) aspiração folicular, o que ocorre nas técnicas de reprodução assistida de alta complexidade. Em nosso serviço, na anovulação do grupo II, que representa a grande maioria dos casos, não é indicado suporte da fase lútea com progesterona ou com hCG.

### **Cancelamento do ciclo de indução ovulatória**

Em qualquer situação, e qualquer que tenha sido o método empregado para induzir a ovulação, serão cancelados os ciclos em que houver mais de três folículos com diâmetro > 14 mm. Nesse caso, a paciente é orientada a abster-se de atividade sexual ou a utilizar preservativo, pois os riscos de gravidez múltipla de maior incidência são inaceitáveis.

### Considerações finais

A primeira ação do médico, nos distúrbios ovulatórios, é identificar a causa da anovulação, pois disso depende a conduta a ser tomada. Devem-se também avaliar possíveis causas endócrinas de distúrbios ovulatórios, pesquisando-se a função tireoidiana e avaliando-se os níveis de PRL, especialmente em pacientes em uso de medicações neurolépticas ou anti-hipertensivas. Na anovulação do tipo I, hipogonadismo hipogonadotrópico, a melhor opção é a indução ovulatória com o uso de gonadotropinas, FSH e LH. A administração intermitente de GnRH, por meio de bomba de infusão, embora seja método eficaz na presença de hipófise íntegra, vem sendo pouco utilizada por questões práticas e pela disponibilidade de gonadotropinas muito eficientes, sejam recombinantes ou urinárias. Na anovulação do tipo II, a indução ovulatória pode ser indireta, por meio de medicações orais, como o CC e os inibidores de aromatase, ou direta, com o emprego de gonadotropinas, em particular o FSH. As gonadotropinas podem ser urinárias ou recombinantes; embora cada uma delas possa ter suas vantagens, os resultados clínicos não parecem ser diferentes. Atenção particular deve ser dada à anovulação do tipo III, ou seja, o hipogonadismo hipergonadotrópico; nesse caso, a indução com medicações orais ou com gonadotropinas é fadada ao insucesso, pois a reserva ovariana encontra-se exaurida. Em todos os casos de indução da ovulação, a monitoração com a utilização da ecografia pélvica endovaginal é obrigatória, devendo ser cancelados os ciclos com o desenvolvimento de mais de três folículos > 14 mm em seu diâmetro máximo.

### Referências bibliográficas

1. ESHRE Capri Workshop Group. Mono-ovulatory cycles: a key goal in pro-fertility programmes. Hum Reprod Update 2003;9(3):263-74.

2. Glazener CMA, Kelly NJ, Hull MGR. Prolactin measurement in the investigation of infertility in women with a normal menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(6):535-8.
3. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):786-9.
4. Mastroianni L Jr. The role and value, present and future, of ultrasound in the detection of ovulation. *Fertil Steril* 1980;34(2):177-8.
5. Pocognoli P. Induzione dell'ovulazione nell'anovularietà. In: Filicori M (ed.). *Induzione dell'ovulazione e fecondazione assistita*. Salerno: Momento Medico, 2001. p.47-58.
6. Zull K, Antunes Jr. N. Hiperprolactinemia: administração de bromocriptina e outros dopaminérgicos. In: Busso NE, Pellicer A (eds.). *Indução da ovulação*. São Paulo: SEE, 2011. p.140-8.
7. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(3):462-77.
8. Homburg R. Clomiphene citrate — end of an era? A mini review. *Hum Reprod* 2005;20(8):2043-51.
9. Eljkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003;18(11):2357-62.
10. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):785-93.
11. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327(7421):951-3.
12. Tasdemir S, Fikicloglu C, Yalti S, Gurbuz B, Basaran T, Yildirim G. The effect of metformin treatment to ovarian response in cases with PCOS. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269(2):121-4.
13. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356(6):551-66.
14. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD006105
15. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006;85(2):277-84.



16. Cavagna M, Dzik A, Donadio N, Tourinho da Silva P, Saldanha FL, Gebrim LH. Protocolos de estimulação ovariana controlada para criopreservação de oócitos em pacientes com câncer de mama. *Reprod Clim* 2013;28(2):86-8.
17. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2009;26(1):19-24.
18. Farihi J, Orvieto R, Gavish O, Homburg R. The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(7):546-8.
19. Neves LM, Kurobe FMC, Drezett J, Blake MI, Ozik A, Cavagna M, et al. Síndrome de Hiperestímulo Ovariano: Incidência em um serviço público de reprodução assistida e revisão da literatura. *Reprod Clim* 2013;28(1):10-7.
20. van Santbrink EJ, Bijkemans MJ, Macklon NS, Fauser BC. FSH response-dose can be predicted in ovulation induction for normogonadotropic anovulatory infertility. *Eur J Endocrinol* 2002;147(2):223-6.
21. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999;5(5):493-9.
22. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2009;161(1):179-87.
23. Bidet M, Bachelot A, Blouhaug E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3864-72.
24. Assumpção CRL. Falência ovariana precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58(2):132-43.

# 27 Infecção urinária na mulher

MARAI R GRACIO FERREIRA SARTORI

## Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) acomete até 20% das mulheres entre 20 e 56 anos. Estima-se que haja de 0,5 a 0,7 episódios de cistite aguda na mulher por ano e que cerca de metade das mulheres terá ao menos um episódio durante sua vida, o que torna a infecção urinária a mais comum encontrada no sexo feminino. Ela acomete 8 mulheres para cada homem e pode cursar com elevada morbidade em mulheres idosas.

A prevalência da ITU depende da faixa etária. Há um pico de incidência no início da atividade sexual, outro pico durante as gestações e, finalmente, aumento progressivo após a menopausa. Calcula-se que 80% dos episódios de ITU aparecem no primeiro dia após a relação sexual.

A *Escherichia coli* é a enterobactéria responsável por cerca de 90% das infecções não complicadas na comunidade. Outras enterobactérias, como *Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Pseudomonas* sp e *Enterococcus*, associam-se a

ITU adquiridas em ambientes hospitalares ou a alterações anatômicas ou funcionais do trato urinário.

No Brasil, levantamentos mostram incidência de ITU por *E. coli* em 41 a 54%, por *Klebsiella* spp em 5 a 23%, por *Proteus* spp em 5 a 12% e por *Enterobacter* spp em 7 a 11%.

### Definições

- ITU: presença de pelo menos 100.000 unidades formadoras de colônias (UFC) por mL de urina, na presença de sintomas urinários;
- cistite: infecção que acomete apenas a bexiga e a uretra;
- pielonefrite: infecção que acomete o trato urinário alto;
- ITU de repetição: mais de 3 episódios de ITU em um ano ou mais de 2 episódios em 6 meses;
- bacteriúria assintomática: presença de pelo menos 100.000 UFC/mL, sem sinais e sintomas clínicos;
- ITU não complicada: ausência de anormalidades estruturais no trato urinário;
- ITU complicada: presença de alterações anatômicas ou estruturais, como refluxo vesicoureteral, bexiga neurogênica, cálculos, cateteres ou doenças renais.

### Quadro clínico

A ITU acarreta vários sintomas urinários agudos, como ardor à micção, polaciúria, aumento da frequência miccional, urgência miccional, desconforto abdominal e odor ou turvação da urina. Ocasionalmente, pode haver perda urinária. É comum que os sintomas apareçam entre 12 e 24 horas após relação sexual.

Em geral, a cistite aguda não cursa com febre ou alteração do estado geral, sendo esses sintomas sugestivos de pielonefrite.

Mulheres idosas com ITU podem apresentar queda do estado geral, febre, alteração de consciência, sem sintomas específicos como disúria e polaciúria.

### Causas

Calcula-se que 75% das mulheres com ITU sejam infectadas com sua própria flora vaginal. A colonização do introito vaginal e da uretra distal com enterobactérias promove alteração da flora vaginal. Essas bactérias, então, migram pela uretra até a bexiga e, ocasionalmente, ureteres e rins.

Tanto a colonização vaginal quanto a migração bacteriana dependem de fatores de defesa do organismo e de fatores de virulência bacteriana.

Entre os mecanismos de defesa do organismo, podem ser citados:

- osmolaridade da urina, elevada concentração de ureia e de ácidos orgânicos, que impedem a proliferação bacteriana;
- proteína de Tamm-Horsfall e muco vesical, constituído por mucopolissacarídeos e glicosaminoglicanas, que impedem a aderência da bactéria na superfície do epitélio vesical;
- secreção local de imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina G (IgG), que estimulam a fagocitose bacteriana;
- micção periódica, quando microrganismos que estejam na uretra são eliminados pelo jato urinário por meio de limpeza mecânica;
- hidratação moderada, de 1,5 a 2,0 litros diários, que é ideal para o efeito de micção periódica sem diluição excessiva da urina, mantendo sua osmolaridade;
- lactobacilos (ácido láctico, peróxido de hidrogênio) presentes na vagina, que evitam a colonização vaginal por enterobactérias causadoras de ITU. Essa flora vaginal é dependente de adequada concentração sérica de estrogênios.

No entanto, as bactérias também possuem fatores de virulência, que as tornam mais ou menos capazes de colonizar o trato urinário. Entre os principais aspectos patogênicos bacterianos, destacam-se a presença de fímbrias e a produção de fatores ureteroplégicos, que permitem maior aderência ao urotélio. As fímbrias do tipo I estão mais associadas com a cistite, enquanto a presença de fimbria P está associada a pielonefrites.

### **Fatores de risco para ITU**

#### **Atividade sexual**

Em 75 a 90% dos casos de ITU, a causa é atividade sexual recente. A relação sexual favorece a ascensão mecânica de bactérias pela uretra, causando a ITU. Estima-se que mulheres sexualmente ativas apresentem 9 vezes mais episódios do que as sem atividade sexual. Em geral, os sintomas aparecem cerca de 12 horas após o coito.

O uso de diafragma ou de espermicidas pode promover diminuição de lactobacilos, favorecendo a colonização vaginal por enterobactérias e aumentando o risco de ITU após coito. O mesmo ocorre nas infecções vaginais, como vaginose bacteriana ou candidíase.

#### **Uso de antibióticos**

O uso de antibióticos de amplo espectro pode causar alteração da flora vaginal, diminuindo os lactobacilos e permitindo maior aderência da *E. coli* nas células vaginais. Os principais antibióticos com esse efeito são os betalactâmicos.

#### **Anormalidades anatômicas**

A presença de distopias genitais pode acarretar aumento do resíduo pós-miccional, decorrente da dificuldade de esvaziamento vesical. A estase urinária favorece a aderência bacteriana ao urotélio.

Cirurgias vaginais anteriores, particularmente os *slings*, podem determinar obstrução ao fluxo urinário, mesmo que parcial. Assim, há dificuldade em esvaziar a bexiga e aumento do risco de ITU.

Refluxo vesicoureteral, fistulas urogenitais, cálculos e tumores da bexiga podem associar-se a ITU de repetição.

### Diabete melito

O diabete melito está associado com alto risco de ITU, seja por alteração imunológica, seja por neuropatia, com esvaziamento prejudicado da bexiga. Além disso, alta concentração de glicose na urina também é meio de cultura para microrganismos patogênicos.

### Hipoestrogenismo

O estrogênio estimula a proliferação de lactobacilos no epitélio vaginal, reduz o pH vaginal e previne a colonização vaginal de enterobactérias. O hipoestrogenismo também afeta a musculatura do assoalho pélvico, favorecendo a instalação ou a progressão de prolapsos genitais.

### Gravidez

O efeito hormonal da progesterona durante a gravidez pode diminuir a peristalse ureteral e aumentar o refluxo vesicoureteral. A compressão exercida pelo útero grávidico sobre os ureteres também aumenta a estase urinária e a dilatação ureteral, favorecendo a ITU.

### Diagnóstico

O diagnóstico da ITU é clínico. Assim, pacientes jovens, sem fatores de risco, que apresentem quadro recente de disúria, polaciúria e aumento da fre-

quência miccional, sem infecção vaginal, devem ter cistite aguda e podem ser tratadas imediatamente, sem a necessidade de solicitar exame subsidiário.

Recomenda-se a urocultura com antibiograma nas seguintes situações:

- persistência do quadro clínico após tratamento empírico;
- suspeita de pielonefrite;
- dúvida diagnóstica em quadros atípicos;
- identificação do agente etiológico e teste de suscetibilidade antimicrobiana nos casos de ITU de repetição;
- ITU na gestação.

### Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais são:

- vulvovaginite intensa: pode causar dor à micção pelo contato da urina com a pele lesada. Portanto, é necessário o exame ginecológico para diferenciar essa situação;
- bexiga hiperativa: trata-se de quadro clínico crônico, em geral em pacientes mais idosas. Há aumento da frequência miccional e urgência, porém nem sempre há disúria. Na suspeita de bexiga hiperativa, é importante coletar urina para urocultura;
- tumores, cálculos ou corpo estranho intravesical: também cursam com sintomas mais crônicos, muitas vezes com hematúria ou com antecedente de cirurgia pélvica próxima ao início dos sintomas.

### Exames laboratoriais

Análise microscópica da urina (urina tipo I)

Permite a identificação de leucócitos, hemácias e bactérias na urina. No entanto, a utilização exclusiva desse exame para diagnosticar a ITU pode causar supratratamento em 44% e subtratamento em 11% dos casos.

Pacientes com vaginite podem apresentar leucocitúria por contaminação da coleta urinária. Recomenda-se assepsia adequada para a coleta e, de preferência, desprezar o primeiro jato urinário.

#### Teste da fita

O exame de fita avalia a presença de nitritos e leucócito-esterase.

A presença de nitrito na urina é causada pela redução do nitrato pelas bactérias que possuem nitrato-redutase, como *E. coli* e *Proteus*. Tem valor preditivo positivo de 96%. A leucócito-esterase é uma enzima presente nos grânulos dos neutrófilos. A pesquisa desses dois elementos em fita pode elevar a sensibilidade do diagnóstico. Deve-se lembrar que, quando se utiliza apenas o teste da fita, há risco de supratratamento em torno de 47% e de subtratamento em 13%.

#### Urocultura

Permite identificar o agente causador da infecção. A coleta deve ser de urina do jato médio com assepsia perineal.

Considera-se ITU quando há  $10^5$  UFC/mL. No entanto, em mulheres sintomáticas, pode-se considerar positivo o encontro de 100 UFC/mL. Nas amostras coletadas por aspiração vesical ou por cateterismo, a presença de qualquer quantidade de bactéria indica infecção.

A presença de leucocitúria estéril pode indicar doenças do aparelho urinário ou infecção por agentes diferentes de enterobactérias, como fungos ou bacilo da tuberculose.

#### Outros exames

Nos casos de ITU de repetição ou persistente ou hematúria, pode ser necessário solicitar cistoscopia para identificar lesões vesicais. A avaliação do trato



urinário superior deve ser realizada em pacientes com infecções de repetição pelo mesmo agente etiológico, em pacientes com história prévia de ITU superior ou infecção na infância. Nesses casos, pode ser indicada a ultrassonografia renal e de vias urinárias ou a uorressonância.

### Tratamento

Para mulheres jovens com sintomas típicos de ITU e sem fatores de risco, indica-se o tratamento empírico, ou seja, sem o resultado da urocultura. Nessa situação, recomendam-se antibióticos que apresentem pouca resistência bacteriana na comunidade, em dose única (para o qual a fosfomicina-trometamol é recomendada) ou por 3 dias.

As opções para tratamento empírico da ITU são:

- norfloxacin, 400 mg, 2 vezes/dia, por 3 dias;
- ciprofloxacina, 500 mg, 2 vezes/dia, por 3 dias;
- levofloxacina, 500 mg, 1 vez/dia, por 3 dias;
- lomefloxacina, 400 mg, 1 vez/dia, por 3 dias;
- nitrofurantoína, 100 mg, 4 vezes/dia, por 7 dias.

Os antibióticos betalactâmicos, as cefalosporinas e o sulfametoxazol-trimetoprim não são recomendados para uso empírico em razão das altas taxas de resistência bacteriana em nosso meio. Nas demais situações, é recomendado seguir o antibiograma para prescrição do antibiótico mais adequado.

Nos casos de pielonefrite aguda, indica-se tratamento ambulatorial por 10 a 14 dias se a paciente estiver em bom estado geral. Deve-se iniciar o tratamento empiricamente, com fluorquinolonas, reavaliando-se a escolha após o resultado do antibiograma. Nos casos com comprometimento sistêmico, deve-se iniciar a terapêutica por via endovenosa, em regime hospitalar, com

fluorquinolonas ou ceftriaxone. Após a paciente apresentar melhora clínica, o tratamento pode continuar ambulatorialmente até completar 14 dias.

### **Prevenção**

Para prevenção de ITU, recomendam-se medidas gerais, descritas a seguir:

- ingestão de líquidos, não de forma exagerada;
- micções frequentes;
- micção pós-coito;
- correção de alterações anatômicas, como prolapso genital;
- tratamento das vulvovaginites.

### **Caso clínico**

Janete, 23 anos, procura seu médico queixando-se de dor para urinar, aumento da frequência miccional e urgência miccional. Os sintomas começaram durante a noite anterior e ela está bastante preocupada, pois pela manhã havia um pouco de sangue na urina. Ela é hígida e usa apenas contraceptivo hormonal oral regularmente. Não tem outras queixas genitais.

O médico conclui ser uma ITU não complicada e prescreve fosfomicina-trometamol em dose única, explicando que deve ser diluído em água e que não é necessário repetir a dose nem fazer exame subsidiário.

Janete questiona o sangue presente na urina, e o médico esclarece que faz parte do quadro de infecção aguda, que deve desaparecer em 1 a 2 dias após usar a medicação. Também orienta a paciente a retornar, caso os sintomas persistam após 72 horas do tratamento, e que exames serão solicitados apenas nessa situação.

## Conclusão

A ITU é uma das infecções mais frequentes na mulher. Casos não complicados podem ser tratados sem a necessidade de exames subsidiários. Atenção especial deve ser dada às mulheres de risco para ITU complicada.

## Leitura suplementar

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antimicrobial therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin 245.1998; Washington, DC.
2. Bassett PF, Jarvis JAW, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Primary Care Clin Office Pract* 2003;30:41-61.
3. Bezerra LRPS, Takano CC, Sartori MGF, et al. Infecção do trato urinário. In: Barakat EC, Lima GR (eds.). *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar- Ginecologia*. Barueri: Manole, 2005.p.209-15.
4. Devillé WLJM, Yzermans JC, Dulijn NPvan, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004;4:(4):1-14.
5. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004;4(10):631-5.
6. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(4):259-68.
7. Hu K, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen CL, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164(9):989-93.
8. Nys S, van Menrode T, Bartelds AI, Stobberingh EE. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(5):955-8.
9. Wiwanitkit V, Udomsantisuk N, Boonchalernvichian C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection. *Urol Res* 2005;33(3):220-2.

# 28 Tratamento da incontinência urinária

MÁRCIA SALVADOR GÊO

RACHEL SILVIANO BRANDÃO CORRÊA LIMA

CLÁUDIA LOURDES SOARES LARANJEIRA

## Introdução

Incontinência urinária (IU) é sintoma frequente em ambulatórios e consultórios de ginecologia, daí a importância do conhecimento de suas causas e do manejo adequado de cada uma delas. Estima-se que, no Brasil, entre 11 e 23% das mulheres apresentem IU, podendo chegar a até 35% em idosos (maiores de 60 anos).<sup>1,2</sup> A IU pode ser um sintoma, quando a paciente ou seu cuidador relata a perda urinária, mas também pode ser um sinal quando se demonstra a perda urinária.

Em 1976, foi fundada a Sociedade Internacional de Continência (ICS), que padroniza toda a nomenclatura e os procedimentos relacionados à IU em todas as fases da vida. Desde 1999, juntamente com a ICS e a Organização Mundial da Saúde (OMS), foi criada a International Consultation on Incontinence (ICI), que realiza profundas revisões bibliográficas baseadas em evidências para estabelecer o tratamento mais adequado da IU.<sup>3</sup> O tratamento apresentado para a IU é baseado nas recomendações da ICI (Figura 1).<sup>3</sup>

## Tratamento

Ao iniciar a conduta na mulher com IU, é estritamente necessária uma avaliação clínica detalhada, juntamente com exames físicos abdominal, pélvico e perineal minuciosos. A realização de um diário urinário de 3 dias (em que a paciente anota as micções com seus volumes e horários) muitas vezes se impõe para que se consiga avaliar a frequência da queixa e as ocasiões em que ocorre perda. Por meio do diário urinário, é possível separar as mulheres que ingerem muito líquido ou que urinam frequentemente por hábito. Deve-se, também, avaliar a presença de prolapso genital e a de resíduo pós-miccional aumentado. Depois dessa primeira avaliação, exclui-se o grupo chamado de "incontinência urinária complicada": com IU recidivada, volume residual aumentado ( $> 100$  mL), presença de tumores pélvicos que possam causar disfunção miccional, radioterapia ou cirurgia pélvica radical prévias ou presença de doença neurológica. Esse grupo deve ter tratamento especializado já na abordagem inicial. O restante é dividido em pacientes com perda urinária aos esforços, pacientes com quadro de bexiga hiperativa e pacientes com sintomas mistos. Todas elas devem ser encaminhadas primeiramente à fisioterapia do assoalho pélvico.

### Fisioterapia do assoalho pélvico

A base do tratamento fisioterapêutico é a reaprendizagem de um importante reflexo de contração da musculatura do assoalho pélvico diante do aumento da pressão abdominal. Portanto, deve ser oferecido a toda e qualquer paciente portadora de IU, de esforço ou de urgência. O tratamento conservador consiste no treinamento da contração voluntária do assoalho pélvico, que pode ser feito com exercícios (cinesioterapia) ou com estímulo elétrico das paredes vaginais nas mulheres que não são capazes de realizar contração voluntária desse grupo muscular (eletroestimulação). A eletroestimulação

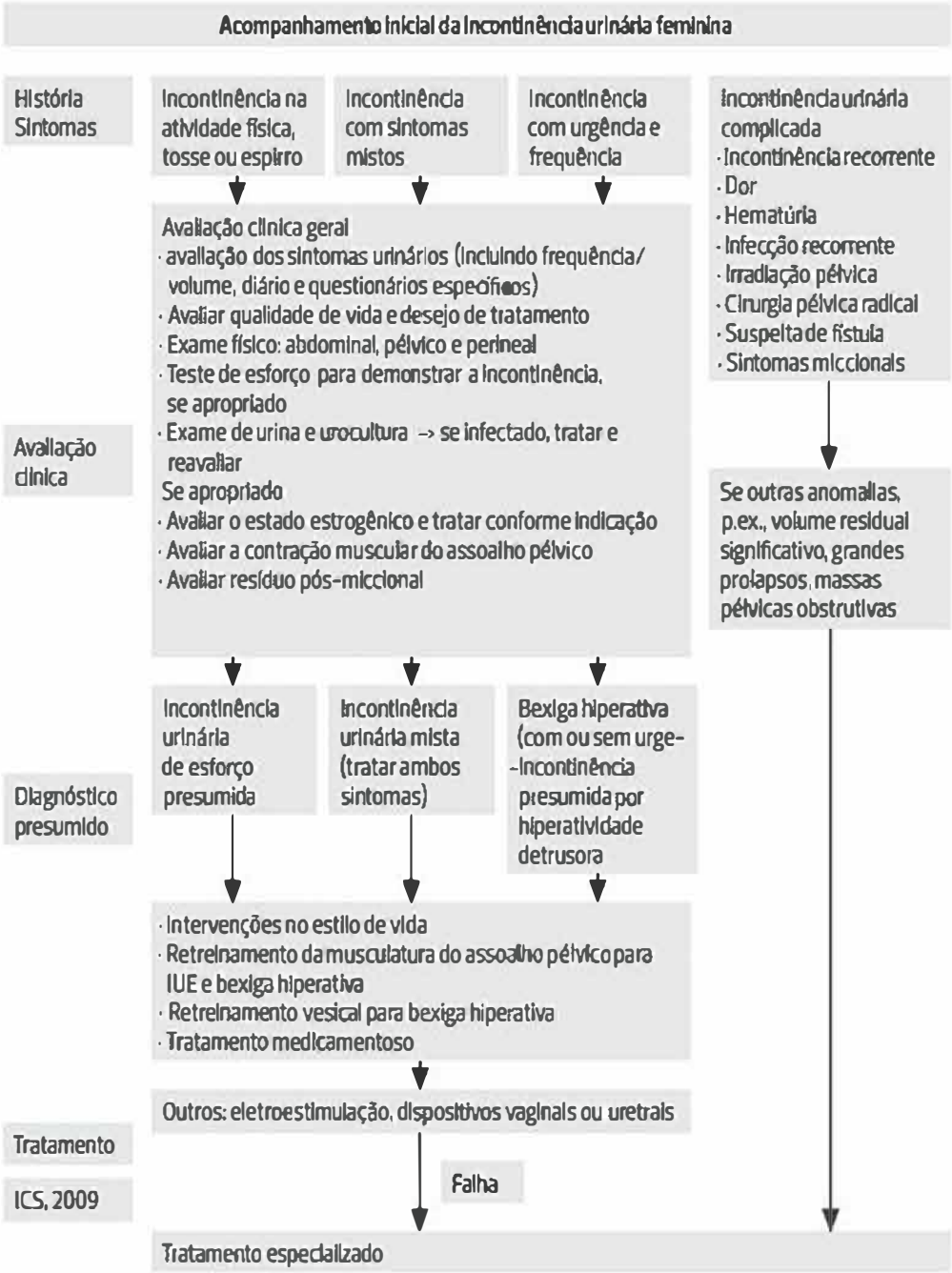


FIGURA 1 Conduta especializada da IU.

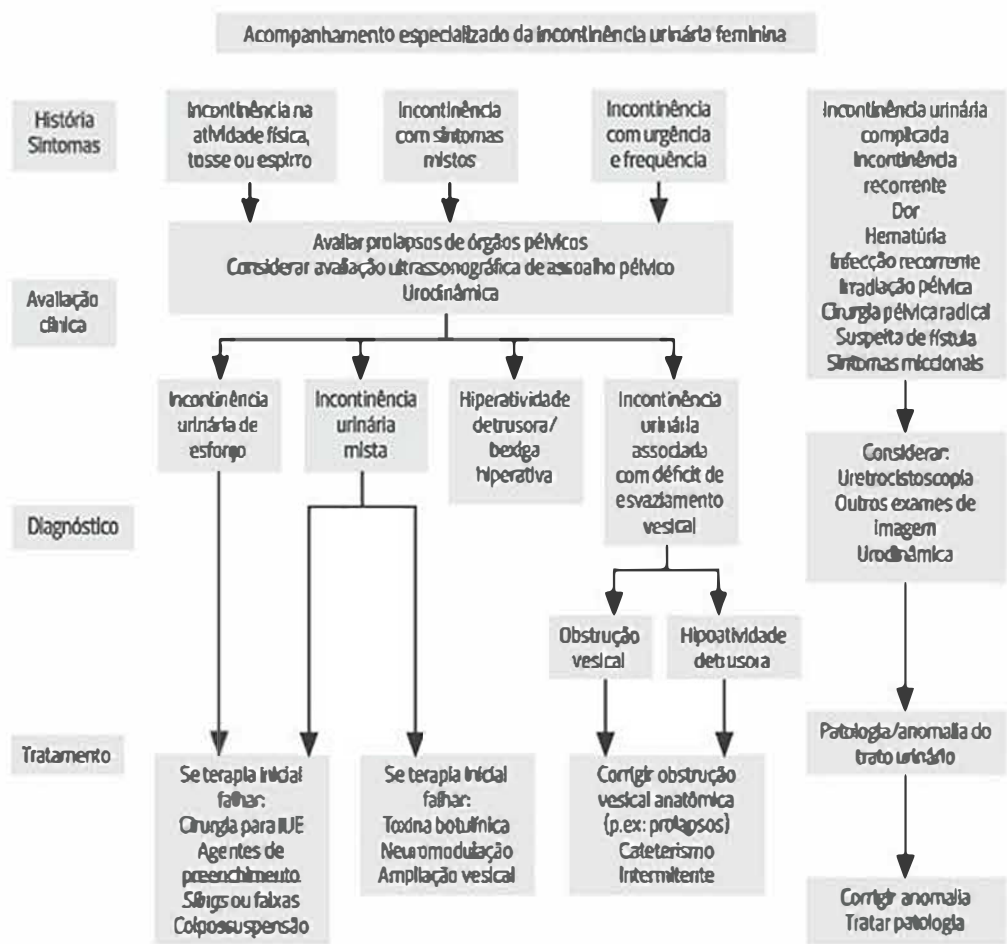


FIGURA 2 Conduta Inicial da IU feminina.<sup>3</sup>

Fonte: ICS, 2009.

é especialmente útil no controle da urgência miccional e da incontinência por urgência, pois é utilizada corrente elétrica de baixa amplitude que, por estímulo aferente, inibe as contrações involuntárias da bexiga. Essa modalidade de tratamento é isenta de efeitos colaterais e apresenta índices de cura/melhora importantes, da ordem de 70 a 90% (nível de evidência 2 e grau de

recomendação A). Deve ser realizada com supervisão fisioterapêutica, e a cinesioterapia é melhor que os cones vaginais (NE I).

Após a realização da fisioterapia, é feita uma reavaliação das pacientes; aquelas que não se adaptaram ou que não obtiveram melhora são encaminhadas para serviços mais especializados para tratamentos mais invasivos.

Entre as doenças que causam disfunção miccional na mulher, existem duas particularmente frequentes e importantes: a bexiga hiperativa e a incontinência urinária de esforço. A primeira é uma disfunção de causa não conhecida, caracterizada pela presença de urgência miccional (sensação de premência de urinar), frequência urinária aumentada (mais de 7 vezes ao dia), noctúria (o sono é interrompido pelo desejo premente de urinar), sintomas que podem ou não estar associados a incontinência por urgência (quando a urgência associa-se à perda urinária). A segunda é a perda urinária que ocorre durante os esforços (tosse, riso, exercício físico, etc.).

### **Bexiga hiperativa**

Ao contrário da IU de esforço, considerada anatômica, a bexiga hiperativa é considerada funcional. Hoje, a partir da padronização de 2002 e de seu reforço de 2010, a bexiga hiperativa é vista como uma síndrome clínica caracterizada pela queixa de urgência, frequência, noctúria associada ou não à incontinência de urgência. Esse novo conceito autoriza a iniciar tratamento sem a necessidade do estudo urodinâmico. Quando o estudo urodinâmico é realizado e demonstra a presença de contrações não inibidas do detrusor associadas à sensação de premência de urinar (urgência), trata-se de hiperatividade do detrusor, que pode ser idiopática ou neurológica (ou seja, existe uma doença neurológica influenciando o aparecimento dessas contrações). Em aproximadamente 90% dos casos, não se encontra doença nenhuma ou causa primária para esse distúrbio funcional



do músculo detrusor. Várias são as teorias e as pesquisas nessa área, mas até o momento não se conseguiu esclarecer a verdadeira causa da bexiga hiperativa. Alguns a consideram um distúrbio eminentemente psicossomático, outros um desequilíbrio de neurotransmissores. O fato é que essa doença é de tratamento basicamente clínico, mediante medicamentos ou técnicas comportamentais ou ainda uma associação de ambos. Os índices de sucesso variam de 40 a 80%. Além dessas modalidades de tratamento, deve-se sempre lembrar das medidas gerais que podem melhorar ou até mesmo curar a paciente sem que seja necessária a introdução de medicamentos. A literatura destaca, cada vez mais, a importância dessas medidas como parte fundamental no tratamento da bexiga hiperativa associada à orientação dos pacientes.

Evidências científicas sugerem que podem ser fatores de risco:

- obesidade: é fator de risco independente para IU com nível de evidência 1. Perda de peso, além de melhorar outras comorbidades, pode diminuir a incidência de IU (grau de recomendação A);<sup>4</sup>
- tabagismo: existe evidência ainda fraca de que o fumo aumente a incidência de IU como fator independente (nível de evidência 3);<sup>4</sup>
- ingestão hídrica: se em excesso (demonstrada no diário urinário), sua diminuição melhora a frequência de episódios. No entanto, a restrição hídrica não parece ser vantajosa como arma terapêutica (grau de recomendação C);<sup>4</sup>
- cafeína: essa substância tem demonstrado exacerbar os sintomas (NE 3). A redução da ingestão de cafeína tem grau de recomendação B;<sup>4</sup>
- constipação intestinal: esta disfunção pode ser um fator de risco para incontinência pelo esforço evacuatório crônico que acarreta (NE 3). Mais estudos são necessários para elucidar o real impacto do esforço evacuatório crônico na IU.<sup>4</sup>

A maior parte das drogas usadas para tratamento da bexiga hiperativa age bloqueando os receptores colinérgicos/muscarínicos na bexiga, no entanto, em razão da ação não específica para receptores M3 (responsáveis pela contração detrusora), os efeitos adversos são muitos e responsáveis pela descontinuidade do tratamento em muitos casos (Figura 1).<sup>4</sup>

As principais drogas utilizadas no tratamento da hiperatividade detrusora são:

- anticolinérgicos: brometo de propantelina, 15 a 30 mg, a cada 6 horas; brometo de emeprônio 100 a 200 mg, a cada 6 horas;
- ação mista (antiespasmódicos e anticolinérgica): cloridrato de oxibutinina, 2,5 a 10 mg, 3 a 4 vezes/dia; flavoxato 200 mg, 4 vezes/dia e tolterodina, 2 a 4 mg/dia em duas tomadas diárias. Recentemente, foram introduzidas duas drogas com ação mais específica em receptores M3: darifenacina e solifenacina. Além de terem ação mais específicas nos receptores presentes na bexiga, elas ultrapassam pouco a barreira hematoencefálica, minimizando o efeito de queda da função cognitiva vista nos idosos;
- antidepressivos tricíclicos: imipramina, 10 a 25 mg, 3 vezes/dia; cloridrato de amitriptilina, 10 a 25 mg, 3 vezes/dia;
- bloqueadores dos canais de cálcio: terodilina, 12,5 a 25 mg, a cada 12 horas (não disponível no Brasil);
- inibidores da prostaglandina: indometacina, 25 a 50 mg, 4 vezes/dia.

A primeira linha de tratamento da hiperatividade vesical é definida por terapia comportamental com modificação do hábito miccional associada às drogas antimuscarínicas mais seletivas, como tolterodina e oxibutinina. O tratamento de segunda linha é composto por drogas alternativas: imipramina, amitriptilina, trospium, propantelina e desmopressina.

As técnicas comportamentais incluem:<sup>3</sup>

- **retreinamento vesical.** Também denominado micção com hora marcada, consiste na orientação à paciente sobre a disfunção associada à micção de horário, ou seja, a paciente será orientada a urinar em intervalos rígidos, com aumento de 15 a 30 minutos por semana, na medida em que os episódios de incontinência urinária não acontecem. Ainda não se estabeleceu na literatura um protocolo para o retreinamento vesical; estudos mostram, com nível de evidência I, que se trata de tratamento efetivo para bexiga hiperativa (grau de recomendação A), como de primeira linha;<sup>3</sup>
- **cinesioterapia com ou sem *biofeedback*.** O *biofeedback* é uma maneira da paciente visualizar sua evolução durante o tratamento fisioterapêutico. Ainda não há evidência do real papel do *biofeedback* na melhora do resultado (grau de recomendação A). A cinesioterapia demonstrou ser melhor que placebo no tratamento da bexiga hiperativa (nível de evidência I). A cinesioterapia associada a retreinamento vesical é efetiva e deve ser recomendada para pacientes incontinentes (grau de recomendação A). O retreinamento vesical associado à cinesioterapia é efetivo e considerado a primeira linha do tratamento conservador (grau de recomendação C). A cinesioterapia é melhor que a oxibutinina como terapia de primeira linha (grau de recomendação B);<sup>3</sup>
- **eletroestimulação.** Método de estimulação elétrica da parede vaginal que leva à inibição do detrusor e melhora significativa dos sintomas. As taxas de sucesso da literatura variam de 30 a 77%. Existem poucos estudos direcionados para sintomas de bexiga hiperativa especificamente. A eletroestimulação é melhor que nenhum tratamento (NE I), mas não se mostrou melhor que a cinesioterapia como primeira linha de tratamento. Os estudos futuros deverão direcionar mais a eletroestimulação na melhora dos sintomas de bexiga hiperativa (NE 3). O grande problema dos

estudos é a grande variação de protocolos de estímulos elétricos, o que tem dificultado muito o entendimento do impacto da eletroestimulação na bexiga hiperativa/hiperatividade do detrusor;<sup>3</sup>

- psicoterapia e hipnose. Não há estudos randomizados e controlados que comprovem a eficácia dessas modalidades de tratamento.<sup>3</sup>

Todas essas técnicas possuem sucesso de em torno de 70 a 90%, dependendo do estímulo da equipe.

Nos casos de falha no tratamento comportamental e dos medicamentos ou de impossibilidade de uso ou, ainda, de não tolerância a essas drogas, mesmo que associadas, indica-se a segunda linha de tratamento. Nesse momento, o estudo urodinâmico impõe-se para que se confirme o diagnóstico e para o estudo da micção. A injeção de toxina botulínica intravesical, inicialmente em pacientes com obstrução uretral e mais tarde em pacientes com hiper-reflexia do detrusor (nível de evidência 2 – grau de recomendação A), apresenta resultados animadores inclusive para a hiperatividade detrusora idiopática refratária (nível de evidência 2 – grau de recomendação A). O sucesso é animador, existe um risco de retenção urinária com pico 14 dias após a injeção que gira em torno de 5 a 10% dos casos. Os estudos da toxina botulínica colocam-na como uma opção interessante nos casos refratários de difícil tratamento, com a ressalva característica da droga: necessidade de repetir o procedimento, pois o bloqueio da placa motora é transitório. Nos casos de injeção intravesical, esse tempo mostrou-se mais alto que nos músculos estriados, de 9 a 12 meses. A técnica é realizada por meio de uretrocistoscopia, em que são realizadas 20 injeções de 1 mL de toxina botulínica diluída em um total de 200 UI na submucosa e muscular de todo o corpo da bexiga.<sup>4</sup>

Como terceira linha de tratamento, dispõe-se de neuromodulação sacral, também inicialmente utilizada nos casos de hiper-reflexia do detrusor (cau-

sa neurológica) com ótimos resultados, e que atualmente tem sido amplamente usada na hiperatividade do detrusor com índices de cura/melhora de 70 a 80%. Consiste no implante de eletrodos nas raízes sacrais, ligados a um neuromodulador implantado na região da nádega, cujo mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido. O neuromodulador funciona como um marca-passo modulando a resposta sacral aos estímulos cerebrais. O fator limitante dessa modalidade de tratamento é o custo elevado do dispositivo.

O tratamento cirúrgico não é mais utilizado.

### **Incontinência de esforço**

Se, após o tratamento fisioterapêutico não houver a melhora esperada, o estudo urodinâmico se faz necessário para confirmar o diagnóstico e começar o tratamento cirúrgico.

O tratamento cirúrgico<sup>5</sup> ainda continua sendo aquele com taxas de sucesso maiores, entretanto pode levar à morbidade, seja pelo risco inerente aos procedimentos cirúrgicos, seja por causar outros distúrbios do assoalho pélvico (bexiga hiperativa e prolapso genital). Várias são as técnicas utilizadas para o tratamento da IU de esforço. Pode-se dividi-las em cinco grandes grupos:

1. Cirurgias via vaginal. A clássica e amplamente utilizada é a de Kelly-Kennedy, descrita no início do século e hoje pouco preconizada no tratamento da IU. Essa técnica caiu em desuso após a demonstração na literatura de taxas de cura/melhora muito baixas para a IU (40%), no entanto, continua sendo utilizada em casos de prolapso. Uma variação dessa técnica é a cirurgia de Beck e McCormick, que mostrou índices de sucesso significativos. A colporrafia anterior não deve ser utilizada no tratamento da IU de esforço (grau de recomendação A).<sup>3</sup>
2. Cirurgias retropúbicas. São as mais utilizadas por ginecologistas e as principais técnicas são a colpossuspensão à Burch e a cistopexia à Marshall-

-Marchetti-Krantz. A principal diferença entre as duas técnicas citadas é a de que, na técnica de Burch, se fixa a fâscia vaginal ao ligamento de Cooper, e na de Marshall-Marchetti-Krantz, fixa-se o tecido periuretral ao periósteo da sínfise púbica. Em termos de literatura, têm altos índices de sucesso, de 70 a 90%, e durabilidade, com sucesso de 70 a 80% em 5 anos. O procedimento de Marshall-Marchetti-Krantz tem a desvantagem de causar osteíte púbica em aproximadamente 2 a 4% dos casos. Segundo as principais revisões sistemáticas, essa técnica não deve ser utilizada para o tratamento da IU de esforço (grau de recomendação A). Já a técnica de Burch pode acarretar prolapso de parede posterior da vagina, pela mudança no eixo da vagina (anteriorização), principalmente enterocele em até 20% dos casos. Ambas podem causar instabilidade do detrusor em 11 a 15% dos casos, dificuldade miccional e obstrução uretral. A técnica descrita por Burch é a cirurgia mais estudada, com estudos de muito longo prazo, o que a torna clássica no tratamento da IU de esforço. Com o surgimento das técnicas de *sling* sintético, ela não tem sido mais realizada como antes, mas continua sendo uma técnica consagrada (nível de evidência 1A). Atualmente, os *slings* sintéticos são mais utilizados que a técnica de Burch por acarretar menos morbidade e com sucesso semelhante, como descrito a seguir.

3. *Slings*. Consiste na colocação de materiais sintéticos ou tecidos autólogos suburetrais com o objetivo de sustentar e alongar a uretra. Essa técnica era reservada para casos recorrentes e seu índice de sucesso girava em torno de 50 a 60%. A partir do final dos anos de 1990, vários trabalhos na literatura foram publicados com a utilização do *sling* autólogo de fâscia de músculo reto abdominal como técnica de primeira escolha. Em 1998, foi lançado no mercado um kit para realização de um *sling* sintético (faixa de prolene) – denominado *tension free vaginal tape* (TVT) –, sem ne-

cessidade de abertura da parede abdominal, pois a faixa é colocada sem tensão, não necessitando de fixação em estrutura alguma. A partir daí, vários centros no mundo passaram a utilizar essa técnica, descrita por Ulmsten e patenteada pela Jonhson. Na atualidade, portanto, as técnicas de *sling* vêm sendo bastante estudadas e utilizadas no tratamento de IU com taxas de sucesso comparáveis às da colpossuspensão à Burch e às de *slings* autólogos (nível de evidência 1/2).

Mais recentemente, uma variação da técnica de *sling* transvaginal foi descrita por Delorme et al. (2001) com passagem da agulha através do forame transobturatório de um lado e do outro, evitando o risco de lesão vesical e uretral, comuns às técnicas transvaginais. Vem sendo amplamente utilizada por serviços especializados com resultados semelhantes (nível de evidência 1/2). Alguns estudos sugerem que a via transobturatória é menos obstrutiva, com menor taxa de retenção pós-operatória (nível de evidência 3). No entanto, ainda há um questionamento se ela seria a via adequada para os casos de IU de esforço mais graves, com baixa resistência uretral. Entre os ginecologistas, a via transobturatória tem sido a mais utilizada hoje, apesar de ainda não haver, na literatura, grande número de trabalhos em longo prazo (acima de 5 anos). Os *slings* autólogos de faixa de aponeurose estão listados como técnica alternativa, muito utilizada, com sucesso semelhante ao Burch, mesmo nos casos primários (grau de recomendação A).<sup>3</sup>

4. Injeções periuretrais. Reservadas aos casos recorrentes e aos com ausência de mobilidade do colo vesical, têm o objetivo de aumentar a pressão uretral. As substâncias já utilizadas com resultados promissores são o colágeno, partículas de carbono (lançadas nos EUA e na Europa) e gordura autóloga. Durante a década de 1990, foram usadas e estudadas, mostran-

do resultados pouco favoráveis. A média de repetição das injeções foi em torno de 1,5 injeção por paciente, o que tornou o método proibitivo por causa do seu alto custo. Atualmente, essa modalidade de tratamento só deve ser considerada em casos muito específicos e desde que a paciente esteja ciente de que a durabilidade é pequena (grau de recomendação D).

O sucesso de uma técnica cirúrgica vai depender da experiência da equipe. De modo geral, em termos de literatura, devem sempre ser analisados de forma crítica trabalhos com resultados apenas subjetivos e sem urodinâmica pré-operatória. Os critérios de cura devem ser rígidos, pois muitas pacientes, apesar de relatarem cura, ainda perdem urina de forma frequente. Dois métodos não invasivos vêm sendo muito utilizados na avaliação de resultado cirúrgico: o diário miccional e o *patient global impression* (PGI).

**TABELA 1** Drogas para tratamento da hiperatividade vesical e níveis de evidência científica

Droga	Nível de evidência	Grau de recomendação
Tolterodina	Nível 1	A
Oxibutina		
Solifenacina		
Darifenacina		
Desmopressina		
Trosplum		
Propantelina	Nível 2	B
Imipramina	Nível 3	C



TABELA 2 Localização de receptores muscarínicos e efeitos adversos de drogas antimuscarínicas

	Localização	Efeitos adversos
	Iris/corpo ciliar	Borramento de visão
	Glândulas lacrimais	Olhos secos
	Glândulas salivares	Boca seca
	Coração	Taquicardia
	Vesícula biliar	Reduz a atividade secretora
	Estômago	Dispepsia
	Cólon	Constipação
	Bexiga	Retenção urinária
	Cérebro	Déficit de memória e de função cognitiva

TABELA 3 Nível de evidência das modalidades terapêuticas de IU de esforço e de bexiga hiperativa

Disfunção	Tratamento	Nível de evidência/ Grau de recomendação
Incontinência de esforço	Fisioterapia	NE 4 – GR A
	Técnica de Burch	NE 1 – GR A
	Sling autólogo	NE 1 – 2 GR A
	Sling sintético retropúblico	NE 1 – 2 GR A
	Sling sintético transobturatório	NE 1 – 2 GR A
Bexiga hiperativa	Duloxetina	NE 2 – GR C
	Medidas gerais	NE 3 – GR B
	Retreinamento vesical	NE 1 – GR A
	Fisioterapia	NE 1 – GR A
	Botox®	NE 3 – GR B

## Referências bibliográficas

1. Tamarini JT, Lebrão ML, Duarte YA, Santos JL, Laurenti R. Analysis of the prevalence of and factors associated with urinary incontinence among elderly people in the Municipality of São Paulo, Brazil: SABE Study (Health, Wellbeing and Aging). *Cad Saúde Pública* 2009;25(8):1756-62.
2. Amaro JL, Macharelli CA, Yamamoto H, Kawano PR, Padovani CV, Agostinho AD. Prevalence and risk factors for urinary and fecal incontinence in Brazilian women. *Int Braz J Urol* 2009;35(5):592-7; discussion 598.
3. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence. Fourth International Consultation on Incontinence recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*;29:213-40.
4. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds.). 4<sup>th</sup> International Consultation on Incontinence, 2009. 4.ed.
5. Smith ARB, Dmochowski R, Hilton P, Rovner E, Nilsson CG, Reid FM et al. Surgery for Urinary Incontinence in Women. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds.). 4<sup>th</sup> International Consultation on Incontinence, 2009. 4.ed.

## Leitura suplementar

1. Hanno PM, Lin A, Nordling J, Nyberg L, Van Ophoven A, Ueda T. Bladder Pain Syndrome. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds.). 4<sup>th</sup> International Consultation on Incontinence, 2009. 4.ed.

# 29 Síndrome da bexiga dolorosa

MANOEL JOÃO BATISTA CASTELLO GIRÃO

JOÃO HENRIQUE R. C. GIRÃO

MARAIK GRACIO FERREIRA SARTORI

A síndrome da bexiga dolorosa, outrora conhecida como cistite intersticial crônica, já recebeu outras denominações, como síndrome uretral, síndrome de urgência-frequência ou cistite abacteriana. É uma afecção de etiologia pouco conhecida e de evolução por vezes lenta e insidiosa.

Numerosas vezes, as pacientes são diagnosticadas como tendo infecção urinária recorrente, sem, contudo, conseguir isolar o agente bacteriano em muitos dos episódios, o que, associado com a não remissão completa dos sintomas com o uso de antibióticos, deve levantar a suspeita da síndrome.

O impacto na qualidade de vida é, em geral, intenso e progressivo. Há relatos dramáticos sobre o acentuado desconforto causado pelo retardo no diagnóstico e no início do tratamento.

Tendo a convicção de que essa afecção é subdiagnosticada, depreende-se a grande importância que é conhecer essa síndrome, para assim diminuir o tempo e a intensidade do sofrimento das pacientes até o diagnóstico e o início do tratamento.

Várias tentativas de definição foram feitas ao longo das últimas décadas; outrossim, admite-se que seja uma síndrome caracterizada por dor pélvica crônica ou sensação de desconforto e/ou peso no hipogástrio, relacionada ao enchimento vesical, associada a sintomas de urgência e aumento de frequência miccional, obrigatoriamente na ausência de outras enfermidades do trato urinário, como infecção, carcinomas e cistites actínicas ou medicamentosas (p.ex., pós-quimioterapia). Dessa forma, fica evidente a importância de excluir outros diagnósticos antes de se rotular uma paciente como tendo cistite intersticial.

Descrita no início do século XX por Hunner, permaneceu relegada a plano secundário, até que surgiram critérios mais objetivos para seu diagnóstico. Dentre eles, salienta-se a importância da identificação de petéquias e/ou glomerulações após hidrodistensão vesical, como será descrito mais detalhadamente a seguir.

### **Epidemiologia e fisiopatologia**

Apesar de ter sido descrita há mais de um século, raros estudos descrevem sua incidência e/ou prevalência. Esse fato decorre da dificuldade diagnóstica e do desconhecimento por parte dos profissionais de saúde da sua existência. Estima-se uma incidência de 1,2 casos por 100.000 habitantes/ano e uma prevalência de 10 casos por 100.000. Contudo, a depender dos critérios utilizados para o diagnóstico, há relatos como os de Berry et al. (2009) que descrevem uma prevalência de 2.600 casos em 100.000 mulheres. No Brasil, não há dados sobre sua frequência.

Um critério diagnóstico mais rígido, como o proposto pela National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, pode deixar de diagnosticar mais da metade dos casos, porém, por outro lado, evita que se rotulem pacientes como tendo cistite intersticial e se iniciem tratamentos longos e

caros. Mais à frente, será descrito que orientação tem sido tomada após vários anos seguindo pacientes com essa síndrome.

Essa enfermidade tem múltiplas etiologias descritas, dentre as quais se sobressaem a infecciosa, a imunológica, a inflamatória e a neurológica. A fisiopatologia não é totalmente conhecida, o que dificulta sobremaneira o seu manejo terapêutico. No entanto, todo o conhecimento até o momento aponta para uma base comum que é a perda de integridade da barreira de glicosaminoglicanas (GAG) existente na superfície interna da bexiga e que funciona como uma camada impermeabilizante, evitando que substâncias irritantes da urina entrem em contacto com a parede vesical.

Todas as etiologias propostas são hipotéticas, pois há poucos dados clínicos disponíveis, e não existe um modelo experimental que permita estudar mais a fundo a fisiopatologia dessa intrigante afecção. As principais possibilidades etiológicas serão analisadas de forma sucinta.

Descreve-se em até 50% dos pacientes aumento nos autoanticorpos como o fator antinúcleo (FAN), que poderia levar a uma injúria crônica do epitélio vesical e, por conseguinte, uma falha na produção de GAG. Raciocinando com essa possibilidade, cumpre salientar que o quadro vesical pode ser a primeira manifestação de uma doença autoimune.

Admite-se também que repetidos episódios de infecção bacteriana poderiam levar a falhas na barreira de GAG e com isso justificar o desenvolvimento da síndrome. É uma teoria muito aceita, porém difícil de ser confirmada, pois muitas vezes, o quadro clínico de uma infecção do trato urinário confunde-se com a síndrome da bexiga dolorosa. Contudo, é plenamente possível, pois o conhecimento sobre a capacidade de algumas bactérias produzirem biofilmes e penetrarem entre as células do epitélio vesical é muito incipiente. É possível que no futuro sejam identificados agentes microbianos na cistite intersticial crônica com um papel semelhante ao da *Helicobacter pylori* nas úlceras gástricas.

Por fim, a teoria neurológica justifica o aparecimento dos sintomas pela existência de um tônus catecolaminérgico aumentado, o que poderia levar a uma vasoconstrição prolongada e, com isso, a uma isquemia relativa. É importante mencionar que, como causa ou consequência dos sintomas, com frequência, depara-se com quadros de ansiedade intensa, que merecem atenção e devem ser tratados concomitantemente.

### **Quadro clínico e diagnóstico**

Os sintomas são, em geral, insidiosos com instalação lenta e progressiva, fato que gera muitas vezes dúvida diagnóstica. O sintoma central é na maioria das vezes dor com aumento de frequência urinária. A dor pode ser descrita em hipogástrio, região inguinal ou perineal, ou até mesmo irradiando para região anal, ocasionando sensação de puxo ou tenesmo. Saliente-se que 2/3 das pacientes não relatam disúria como sintoma significativo.

É relevante mencionar que a urgência sensorial é progressiva, o que leva a aumento da frequência urinária, por vezes incapacitante e com grande impacto na qualidade de vida, pois ao retardar a micção surge significativo desconforto, acompanhado com dor intensa. Com a evolução do quadro, o processo inflamatório da submucosa vesical leva a fibrose com diminuição da capacidade vesical.

Uma característica importante a ser mencionada é que a síndrome da bexiga dolorosa pode coexistir com endometriose pélvica em até 60% dos casos, fato que pode confundir e atrasar o diagnóstico. Por causa dessa possível associação ou simplesmente pela maior estase sanguínea que ocorre no período pré-menstrual, algumas pacientes relatam piora dos sintomas urinários nos dias que antecedem a menstruação e nos dias iniciais do fluxo catamenial, o que não exclui o diagnóstico. Outro aspecto que pode gerar dúvida diagnóstica é o fato de alguns alimentos poderem desencadear os sintomas, como alimentos ácidos, condimentos, álcool e café.

Aos exames físico geral e ginecológico, são escassos os dados que possam auxiliar no diagnóstico, por vezes existindo apenas desconforto de intensidade variável ao toque da parede vaginal anterior na topografia da bexiga urinária. No entanto, deve-se realizar um exame físico minucioso com o objetivo de excluir outras causas de dor pélvica crônica. Particular atenção deve ser dada para os quadros de cervicite e demais processos inflamatórios pélvicos de origem genital, em especial para as infecções por clamídia, micoplasma e ureaplasma, que podem passar despercebidas se não forem adequadamente pesquisadas. Talvez, com o progresso do conhecimento, desenvolver-se-ão marcadores urinários, como a dosagem das GAG.

A análise do sedimento urinário e da urocultura com antibiograma é obrigatório, mas no geral não desvelam qualquer anormalidade. O exame urodinâmico pode ser realizado para a confirmação da pequena capacidade vesical e para se excluir o diagnóstico de bexiga hiperativa, mas não deve ser considerado como tempo obrigatório da avaliação, pois tem importância secundária nessas pacientes.

O teste do potássio, também conhecido como teste de Parsons, é método simples e pode ser realizado para triagem ambulatorial de casos duvidosos. A proposta é avaliar a permeabilidade do urotélio ao potássio, assim nos casos positivos desencadeia dor pela despolarização das terminações nervosas. Estima-se que esse teste tem um valor preditivo positivo de 80% e um falso-negativo menor que 5%.

No entanto, o método central do diagnóstico dessa doença é sem dúvida a uretrocistoscopia, que deve ser realizada sob sedação para se proceder a uma hidrodistensão prolongada (por cerca de 10 a 15 minutos) e com uma pressão intravesical de 60 a 80 cmH<sub>2</sub>O, o que será muito desconfortável para as pacientes com cistite intersticial. Busca-se com esse procedimento identificar petéquias que surgirão pela ruptura de vasos neoformados e, portanto, mais

frágeis na submucosa vesical. Utiliza-se como critério diagnóstico a identificação de pelo menos 10 petéquias ou glomerulações por quadrante da bexiga, presente em pelo menos 3 quadrantes, excluindo o trajeto do cistoscópio. A úlcera de Hunner, quando presente, também confirma o diagnóstico, porém admite-se que esteja presente em menos de 5% dos casos (assemelha-se à imagem de uma úlcera gástrica com retração da mucosa vesical).

A biópsia vesical, quando realizada, pode revelar a presença de mastocitose, ou seja, aumento do número de mastócitos na submucosa. No entanto, não é obrigatório e deve ser realizada apenas para elucidação de eventual diagnóstico diferencial. Cumpre mencionar que só se deve biopsiar depois da realização da hidrodistensão, para não se criar uma solução de continuidade no epitélio vesical antes de distender a bexiga.

Um aspecto que pode ser observado com a hidrodistensão é que um percentual significativo das pacientes com cistite intersticial relata melhora transitória dos sintomas.

Por fim, para um correto diagnóstico devem-se levar em consideração os critérios estabelecidos pelo National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases:

1. Critérios de inclusão: presença da úlcera de Hunner ou de petéquias após hidrodistensão associada com dor pélvica e aumento de frequência urinária com urocultura negativa.
2. Critérios de exclusão do diagnóstico: capacidade vesical normal (acima de 350 mL); cistites bacterianas, químicas, actínicas, tuberculosas ou virais; herpes genital ativo; tumores do trato urinário ou cálculos; divertículo uretral ou alívio dos sintomas com antibióticos ou anticolinérgicos/antiespasmódicos; câncer ginecológico ou infecção genital; idade menor que 18 anos ou duração dos sintomas há menos de 9 meses.



## Tratamento

A síndrome da bexiga dolorosa é afecção de evolução crônica, com piora em surtos. Pouco se evoluiu no tratamento nas últimas décadas. Foi possível controlar os sintomas na maioria das pacientes, porém não há cura conhecida. Observam-se, por vezes, remissões durante longo intervalo e outras vezes recorrências frequentes.

Atenção deve ser dada a mudanças nos hábitos de vida, com especial ênfase na diminuição da ingestão de substâncias irritantes vesicais, como condimentos, agrotóxicos, álcool, excesso de cafeína, corantes, adoçantes, entre outros. Outro cuidado a ser estimulado é a diminuição do estresse com a introdução de atividades físicas.

Contudo, é o tratamento medicamentoso que ocupa posição de realce, quer seja sistêmico ou intravesical.

Como opções de fármacos sistêmicos, pode-se tentar o uso de anti-histamínicos, estabilizadores de membrana dos mastócitos, anti-inflamatórios esteroides ou não e análogos da heparina (estes na tentativa de refazer a película de GAG). A melhora com os fármacos sistêmicos é, em geral, parcial com pequeno impacto no quadro clínico e na qualidade de vida das pacientes.

Por esse motivo, assumem grande relevância terapêutica os medicamentos de uso intravesical. Dentre eles, há maior experiência com o dimetilsulfóxido (DMSO) a 50% em solução aquosa. Adota-se a seguinte rotina: após a paciente esvaziar a bexiga, instilam-se 50 mL de DMSO a 50% por meio de uma sondagem vesical; a paciente permanece em decúbito por 20 minutos, mudando de posição a cada 5 minutos entre decúbito dorsal, lateral esquerdo, ventral e lateral direito. Depois desse período, a paciente deve esvaziar a bexiga. Essas aplicações devem ocorrer semanalmente por 8 a 12 vezes. As pacientes devem ser alertadas sobre dois aspectos: nas primeiras duas aplicações, pode ocorrer ligeira piora dos sintomas, que regredem com

o aumento do número de sessões; outro alerta é que é bastante comum a paciente permanecer exalando um odor de alho durante 12 a 24 horas, fato que não deve gerar preocupação, mas pode criar situações constrangedoras se não devidamente orientadas.

Outros fármacos podem ser utilizados para esse fim, como o hialuronato de sódio e o nitrato de prata, contudo não há experiência com a sua utilização, talvez pelo bom resultado que se obtém com o DMSO.

Outras modalidades terapêuticas são descritas, como a neuromodulação pélvica, as cirurgias de ampliação vesical e até a cistectomia. Entretanto, devem ser indicadas para situações muito excepcionais, somente após a avaliação de vários profissionais e realizada em centros terciários especializados.

### Leitura suplementar

1. Badenoch AW. Chronic interstitial cystitis. *Br J Urol* 1971; 43:718.
2. Dodson AL. Hunner's ulcer of the bladder: a report 10 cases. *Virginia Med Monthly* 1926; 53:305 apud Parsons CL. Interstitial cystitis. In: Ostergard DR, Bent AE (eds.). *Urogynecology and urodynamics. Theory and practice*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
3. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute Of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney diseases workshop on interstitial cystitis, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland, 1987. *J Urol* 1988; 140:203-6.
4. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women. Report of cases. *Boston Med Surg J* 1915; 172:660-4 apud Parsons CL. Interstitial cystitis. In: Ostergard DR, Bent AE (eds.). *Urogynecology and urodynamics. Theory and practice*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
5. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds.). *Interstitial cystitis*. Londres: Springer, 1990.
6. Palma PCR et al. Síndrome da bexiga dolorosa. Conceito, epidemiologia, classificação, diagnóstico e tratamento. In: Girão MIBC, Sartori MGF, Ribeiro RM, Castro RA, Jármy-Di Bella ZIK (coords.). *Tratado de uroginecologia e disfunções do assoalho pélvico*. Barueri: Manole, 2015.

7. Parsons CL. Interstitial cystitis. In: Ostergard DR, Bent AE (eds.). *Urogynecology and urodynamics. Theory and practice*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
8. Parsons C, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunctions in non bacterial cystitis. *J Urol* 1991; 145(4):732-5.

# 30 Prolapso genital

THAIS VILLELA PETERSON

JORGE MILHEM HADDAD

## **Introdução**

O aumento da expectativa de vida na população em geral permite a maior observação de afecções mais prevalentes na faixa etária mais avançada, como prolapso de órgãos pélvicos (POP). O prolapso genital é uma condição ginecológica que não ameaça a vida, mas é causa importante de morbidade. É uma doença comum, que pode afetar intensamente a qualidade de vida das pacientes, causando impacto psicológico, social e financeiro.<sup>1</sup>

## **Definição/descrição**

O POP é definido como o descenso da parede vaginal anterior e/ou posterior ou do ápice da vagina, incluindo colo uterino, útero ou cúpula vaginal em pacientes histerectomizadas.<sup>2</sup>

### Quadro clínico

A paciente com POP queixa-se de peso ou sensação de bola na vagina.<sup>3</sup> Pacientes com prolapso em estádios iniciais podem ser assintomáticas. Geralmente, o prolapso torna-se sintomático quando ultrapassa a carúncula himenal.

No prolapso de parede vaginal anterior ou apical em estádios iniciais, é comum a coexistência de incontinência urinária de esforço. À medida que o prolapso vai evoluindo, sintomas obstrutivos tornam-se mais comuns por causa do acotovelamento da uretra. A paciente pode então se queixar de sensação de esvaziamento vesical incompleto e obstrução infravesical, com necessidade de mudança de posição e até de redução do prolapso para urinar. Outros sintomas como infecções recorrentes do trato urinário, urgência miccional, perda urinária por urgência, dor pélvica e dispareunia podem ocorrer.

No prolapso de parede vaginal posterior, a paciente geralmente se queixa de sensação de peso ou de bola na vagina e dor pélvica, pode haver sensação de esvaziamento retal incompleto, urgência fecal, dificuldade de eliminação das fezes ou evacuação obstruída, com necessidade do uso de digitopressão, a fim de expulsá-las do reto, e incontinência fecal. De acordo com a teoria integral de Petros, é possível que pacientes com prolapso de parede vaginal posterior apresentem sintomas vesicais, como hiperatividade, com melhora após correção do prolapso de parede vaginal posterior.

Pacientes com prolapso frequentemente têm aumento do hiato genital e podem queixar-se de frouxidão vaginal e de redução da sensibilidade durante o coito. Além disso, as pacientes podem se queixar de ulcerações vaginais com ou sem sangramento, dificuldade ao coito e lombalgia. A Tabela I resume os principais sintomas relacionados ao POP.

TABELA 1 Principais sintomas relacionados ao prolapso de órgão pélvico

<b>"Saliência"</b> "Bola" na vagina <ul style="list-style-type: none"><li>• sensação</li><li>• visão</li></ul> Pressão pélvica ou vaginal Peso pélvico ou vaginal	<b>Sintomas intestinais</b> Incontinência fecal Evacuação obstruída Força para evacuar Urgência fecal Digitação Compressão vagina/períneo
<b>Sintomas urinários</b> Incontinência Frequência, urgência Jato fraco, prolongado Hesitação Esvaziamento incompleto Necessidade de reduzir o prolapso/ mudar de posição	<b>Sintomas sexuais</b> ↓ lubrificação, ↓ desejo, ↓ orgasmo
	<b>Dor</b> Dor vaginal, na bexiga, no reto, pélvica, lombar

Causas

O prolapso genital é uma enfermidade decorrente do desequilíbrio entre as forças encarregadas de manter os órgãos pélvicos em sua posição normal e aquelas que tendem a expeli-los para fora da pelve. O conhecimento da anatomia e da fisiologia das estruturas do assoalho pélvico é de suma importância para a compreensão da etiopatogenia dos POP.

Em 1990, Ulmsten e Petros<sup>4</sup> propuseram a teoria integral da mulher, que propõe que a estática pélvica é mantida pela ação sinérgica entre músculos, fâscias e ligamentos (Figura 1).

Em 1994, De Lancey avaliou os níveis de sustentação dos órgãos pélvicos, classificando-os didaticamente em três níveis.<sup>5</sup> Considerando as espinhas isquiáticas como ponto de referência anatômica, logo acima delas depara-se com o nível I de sustentação (apical), que compreende a porção proximal da vagina e é representado pelos ligamentos cardinais e uterossacrais e pelo anel

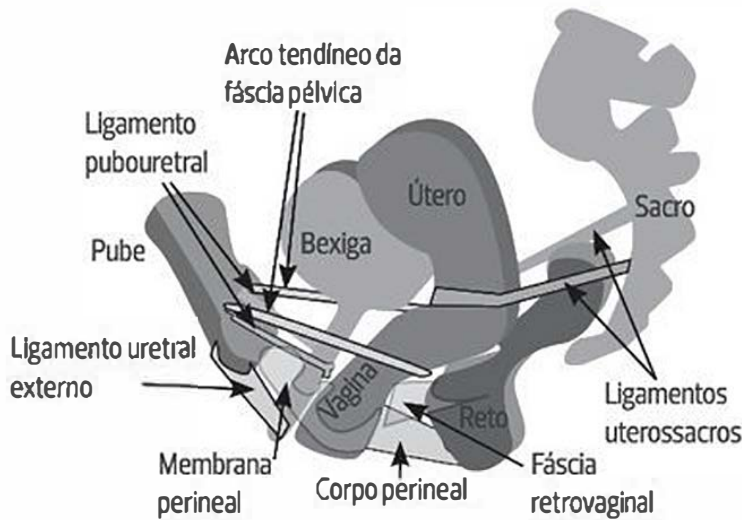


FIGURA 1 Teoria integral da mulher.

pericervical. Portanto, lesões no nível I são responsáveis pelo aparecimento dos prolapso totais ou parciais do útero ou da cúpula vaginal.

O nível II localiza-se abaixo das espinhas isquiáticas e acima da uretra, na porção média da vagina. Nesse nível, o paracolpo fixa a vagina lateralmente, entre a bexiga e o reto. No terço distal do nível II, a linha branca (arco tendíneo da fáscia endopélvica) bifurca-se, sua porção posterior é denominada arco tendíneo do levante do ânus, e recebe a expansão lateral da fáscia retrovaginal. Lesões ou traumas que determinem rotura, excesso de distensão com relaxamento consecutivo e/ou desinserções dessas fâscias na linha branca irão determinar o aparecimento de retocelos nos seus mais variados tipos.

Ainda no nível II, se houver ruptura da fáscia pubocervical, pode ocorrer prolapso de parede vaginal anterior. É definido como a observação de descenso da parede vaginal anterior em direção ao lúmen da vagina. Quando esse prolapso envolve a protusão da bexiga, ele é denominado cistocele. A enterocele pode manifestar-se através da parede vaginal anterior, mas é

anatomicamente classificada como prolapso apical, pois se origina da desinserção da fásia pubocervical do anel pericervical.

Inferiormente, a porção distal da vagina (nível III), também conhecida como área de fusão, pela presença do corpo perineal, é responsável pela fixação da vagina em sua porção distal. Ruptura ou lesões na fásia pubocervical podem originar o descenso da uretra no lúmen vaginal, denominado uretrocele. Lesões na fásia retovaginal nesse nível originam também as retoceles ou o descenso perineal. Lesões no corpo perineal, bem como na musculatura perineal em que se inserem, podem originar ruptura perineal.

A Figura 2 representa esquematicamente os níveis de sustentação do assoalho pélvico propostos por De Lancey.

Paridade, idade avançada e obesidade são os principais fatores de risco para disfunções do assoalho pélvico.<sup>6</sup> O risco de POP aumenta com a paridade e é maior após parto normal em relação à cesárea. Deve-se ressaltar,

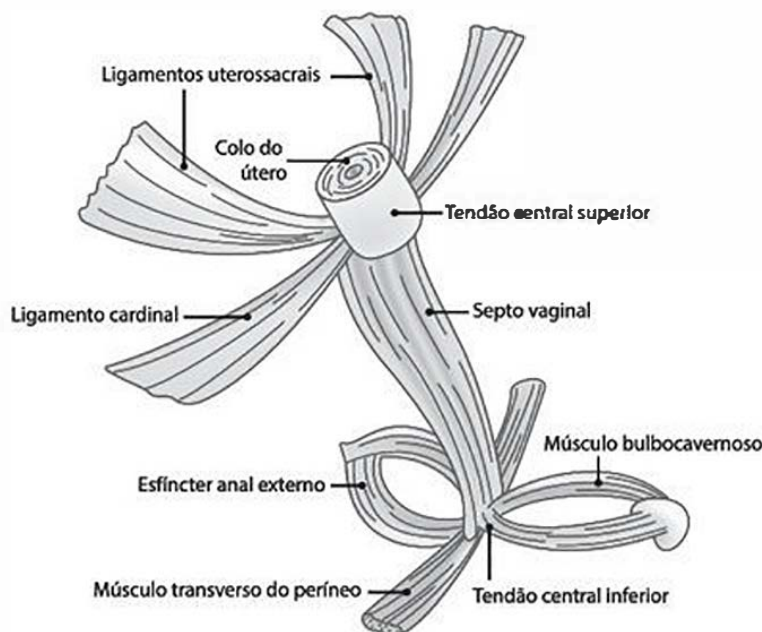


FIGURA 2 Níveis de sustentação do assoalho pélvico.



porém, que não se recomenda realização de cesárea eletiva como prevenção primária de disfunções do assoalho pélvico. A realização de histerectomia está relacionada a um aumento de risco de prolapso apical. Alterações na composição do colágeno, como observado em algumas doenças genéticas (síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos), ou relacionadas ao hipoestrogenismo, também estão associadas à presença de disfunções do assoalho pélvico.

Em relação à etnia, mulheres negras e asiáticas apresentam um risco menor de POP, enquanto as mulheres hispânicas apresentam um risco maior. Outras condições que estariam associadas a um maior risco de POP seriam aquelas em que a mulher é submetida a um aumento da pressão intra-abdominal cronicamente, como obesidade, constipação crônica, pneumopatia crônica e levantamento repetitivo de peso.<sup>7</sup>

A Tabela 2 representa os principais fatores de risco para POP.

TABELA 2 Fatores de risco para prolapso de órgão pélvico

Gravidez	Trauma pélvico
Partos vaginais	Fatores genéticos
Menopausa	Etnia
Idade	Doenças do tecido conjuntivo
Hipoestrogenismo	Histerectomia
↑ crônico da pressão intra-abdominal	Obesidade
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Constipação

Diagnóstico

A anamnese é essencial para a investigação de possíveis fatores de risco para POP e prognósticos para a melhor escolha terapêutica. Os pontos mais importantes que devem ser investigados encontram-se na Tabela 3.

TABELA 3    Anamnese dirigida para pacientes com POP

<b>Identificação</b>	<b>Antecedentes ginecológicos</b>
Idade	Antecedentes de cirurgias ginecológicas,
Profissão (pesquisar levantamento crônico de peso)	principalmente histerectomia
Religião (Interfere na decisão da conduta cirúrgica)	Idade da menopausa e uso de terapia hormonal
	<b>Antecedentes familiares</b>
	POP e hérnia
<b>História da moléstia atual</b>	<b>Antecedentes obstétricos</b>
Ganho de peso	Número de gestações
Necessidade de redução manual do prolapso	Paridade
Sintomas urinários e intestinais associados	Tempo do último parto
	Via de cada parto
	Fetos macrossômicos
	Episiotomia
<b>Antecedentes pessoais</b>	<b>Antecedentes sexuais</b>
Obstipação	Atividade sexual atual
Doenças neurológicas	Dispareunia
Doenças do colágeno	
Antecedentes de hérnias	
Tosse crônica	
Tabagismo	

POP: prolapso de órgãos pélvicos.

No exame físico, é essencial avaliar o peso e calcular o índice de massa corpórea (IMC), já que são diretamente ligados a incidência, gravidade e recorrência do prolapso decorrente do aumento da pressão intra-abdominal. É preciso realizar o exame abdominal completo.

Deve-se avaliar o órgão genital externo quanto a trofismo e perda urinária ou prolapso genital à manobra de Valsalva.

No exame especular, devem-se avaliar trofismo, presença de lesões, sangramento ou sinais de infecção e presença de colo. É fundamental avaliar defeito da fâscia endopélvica: central, lateral ou paravaginal, em que a fâscia se

desinsere da linha branca, transverso distal cujo defeito é no corpo perineal e transverso proximal com desinserção do anel pericervical. Este último é muito prevalente nos casos de grandes prolapsos como cistoceles, retoceles altas e enteroceles, associados ou não aos prolapsos uterinos e de cúpula vaginal. O melhor modo de avaliar as paredes vaginais é separando-se o espéculo e utilizando-se apenas uma das espátulas, de modo a isolar-se a parede vaginal anterior e o ápice para a avaliação individualizada da parede posterior e vice-versa.

Diagnóstico diferencial

O mais importante quanto aos diagnósticos diferenciais é identificar qual é o tipo de prolapso. A distinção do prolapso de parede anterior, posterior, apical ou rotura perineal, bem como a classificação quanto ao grau do prolapso, é fundamental para a proposição terapêutica.

O sintoma de “bola na vagina” referido pela paciente pode estar relacionado a outros diagnósticos como cisto de Bartholin, cisto de Skeene, cistos müllerianos, neoplasias vulvares, entre outros. O prolapso da parede vaginal anterior tem também como diagnóstico diferencial o cisto de uretra. Os principais diagnósticos diferenciais do POP estão representados na Tabela 4.

TABELA 4 Diagnósticos diferenciais do POP

Prolapso retal
Cisto/massa vaginal
Massa pélvica
Hérnia (inguinal/femoral)
Incontinência urinária
Infecção do trato urinário, cistite intersticial
Hemorroida
Atrofia genital, vulvodínia, disfunção sexual
POP: prolapso de órgão pélvico.

### Exames laboratoriais

Para o diagnóstico do POP não são necessários exames laboratoriais; contudo, faz-se necessária a avaliação complementar de possíveis afecções concomitantes.

Para diagnosticar afecções urinárias, solicitam-se sedimento urinário e urocultura com antibiograma no diagnóstico de infecção urinária. Excluída a infecção urinária, é importante a realização do teste urodinâmico para diagnóstico de possível incontinência urinária, que se estiver presente pode ser corrigida no mesmo tempo cirúrgico.

O exame de colpocitologia oncótica é imprescindível antes de uma abordagem cirúrgica ginecológica. O resultado alterado pode modificar a conduta cirúrgica ou contraindicar o procedimento cirúrgico para a correção de POP.

Alguns exames complementares podem auxiliar no diagnóstico diferencial de retoccele e enteroccele e orientar a terapêutica desses prolapsos, sendo utilizados principalmente em pacientes com queixa de defecação obstruída. Defecografia, ultrassonografia e ressonância magnética são os mais utilizados. A ultrassonografia de assoalho pélvico pode ser realizada por via transperineal, transvaginal ou transretal, possui alta sensibilidade no diagnóstico da enteroccele e na sua diferenciação com retoccele e hipermobilidade perineal. Possui baixo custo e não expõe a paciente à radiação. A ultrassonografia transanal é o padrão-ouro na avaliação da integridade do esfíncter anal.

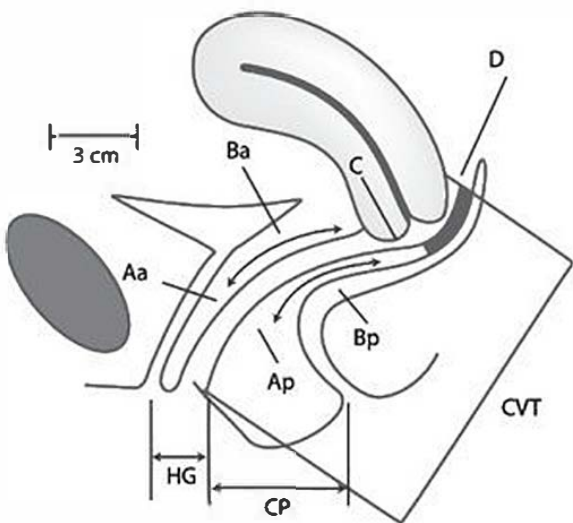
A imagem não é necessária para o diagnóstico de POP, no entanto, é necessária no caso de suspeita de afecções ginecológicas associadas.

A ultrassonografia pélvica transvaginal ou transabdominal pode diagnosticar, por exemplo, espessamento endometrial, pólipos endometrial e cistos ovarianos, que poderão ser abordados em conjunto com a correção do POP.

A ultrassonografia transvaginal pode ser realizada nos casos de dúvida diagnóstica com cistos de uretra.

**Classificação**

É de extrema importância a classificação do prolapso. A avaliação mais utilizada é a recomendada pela International Continence Society, o *Pelvic Organ Prolapse Quantification* (POP-Q), como mostra a Figura 3.<sup>8,9</sup>



**FIGURA 3** Pontos de referência para estadiamento do prolapso genital.

Aa: parede vaginal anterior; Ba: parede vaginal anterior; C: colo uterino ou cúpula; HG: hiato genital; CP: corpo perineal; CVT: comprimento vaginal total; Ap: parede vaginal posterior; Bp: parede vaginal posterior; D: fórnice posterior.

Ainda, é importante a avaliação funcional do assoalho pélvico (AFA). Os métodos dinâmicos mais utilizados para a sua avaliação são os propostos por Contreras Ortiz e a escala de Oxford modificada (Tabela 5).<sup>10,11</sup>

TABELA 5   Escalas de avaliação funcional da musculatura do assoalho pélvico

Escala	Contreras Ortiz	Oxford modificada
0	Ausente	Nenhuma pressão: ausência de resposta muscular dos músculos perivaginais
1	Reconhecível	Esboço de contração muscular não sustentada
2	Reconhecível	Presença de contração de pequena intensidade, mas que se sustenta com resistência
3	Sem resistência	Contração moderada: sentida com aumento de pressão intravaginal, que comprime os dedos do examinador com pequena elevação cranial da parede vaginal
4	Com resistência < 5" (resistência não mantida)	Contração satisfatória: aquela que aperta os dedos do examinador com elevação da parede vaginal em direção à sínfise púbica
5	Com resistência > 5" (resistência mantida)	Contração forte: compressão firme dos dedos do examinador com movimento positivo em direção à sínfise púbica

**Conduta/tratamento/acompanhamento**

O tratamento do POP geralmente é indicado para as pacientes sintomáticas.<sup>12</sup> A escolha do tipo de tratamento é individual, de acordo com os sintomas apresentados e o seu impacto na qualidade de vida. Esse tratamento pode ser expectante, conservador ou cirúrgico.

O tratamento conservador, incluindo o uso de pessários, modificações no estilo de vida e exercícios do assoalho pélvico, apresenta inúmeros benefícios, como baixo custo e baixo índice de efeitos adversos. Esses tratamentos são considerados de primeira linha e podem ser oferecidos a todas as pacientes com POP.<sup>13</sup>

Pessários são dispositivos usados para o suporte dos órgãos pélvicos. Há inúmeros tipos e tamanhos, e a maior parte é feita de silicone, podendo existir

também os de látex e policarbonato. As principais indicações e contraindicações para o uso de pessários encontram-se na Tabela 6.

TABELA 6 Indicações e contraindicações para o uso de pessários

Indicações	Contraindicações
Paciente que não deseja tratamento cirúrgico	Infecção local
Comorbidades que contraindicam procedimento cirúrgico	Impossibilidade de seguimento
Necessidade de postergar a cirurgia em semanas ou meses	Incapacidade de manipulação do pessário durante atividade sexual
Paciente que não deseja ser submetida a nova cirurgia após recorrência do prolapso	Alergia a látex (para pessários de látex)
Gestação	
Desejo reprodutivo (o benefício de um procedimento cirúrgico pode ser anulado pela gestação e parto)	

Não há na literatura estudos randomizados que foquem a influência das intervenções no estilo de vida no POP. Estudos observacionais, entretanto, descrevem que o excesso de peso e o aumento crônico da pressão intra-abdominal estão relacionados ao POP sintomático. Assim, parece ser lógico que modificações dessas atividades beneficiem as pacientes com POP. Dentre as principais mudanças no estilo de vida, a perda de peso, a redução de atividades que causem aumento crônico da pressão intra-abdominal (como levantamento de peso e tosse) e o tratamento da obstipação merecem destaque por evitar a progressão do prolapso, reduzindo a pressão intra-abdominal. A Tabela 7 sumariza as modificações comportamentais sugeridas pelos autores.



TABELA 7    Recomendações de modificações no estilo de vida

Evitar obstipação
Perda de peso
Evitar levantamento de peso
Evitar exercícios de alto impacto
Cessar tabagismo

O mecanismo de ação do treinamento da musculatura do assoalho pélvico no POP não é totalmente conhecido. Nesses exercícios, a paciente é treinada a contrair a musculatura do assoalho pélvico antes e durante aumentos na pressão intra-abdominal, o que teoricamente contribui para a prevenção ou não evolução do prolapso. O treinamento visa a aumentar o volume muscular, elevar o platô dos levantadores e diminuir o hiato genital, promovendo melhor suporte para os órgãos pélvicos.<sup>14,15</sup>

Exercícios para a musculatura do assoalho pélvico envolvem a contração voluntária dos músculos levantadores do ânus. Para a realização desses exercícios, a paciente deve ser orientada a esvaziar a bexiga, pois a repleção vesical pode agravar disfunções miccionais.

Para melhorar a eficácia desses exercícios, cones vaginais podem ser utilizados para aumentar a resistência contra a musculatura do assoalho pélvico.

A eletroestimulação pode ser uma opção para os exercícios do assoalho pélvico. Um *probe* vaginal pode ser inserido para promover estímulo de baixa frequência aos músculos levantadores do ânus.

Outra técnica que pode ser utilizada é a de *biofeedback*. Por meio dela, podem-se medir os sinais fisiológicos, como a tensão muscular, e exibi-los a um paciente em tempo real. Em geral, uma sonda vaginal estéril que mede as alterações de pressão no interior da vagina durante a contração do músculo



levantador do ânus é normalmente utilizada. As sessões são individualizadas e modificadas com base na resposta ao tratamento.

A terapêutica cirúrgica dos prolapsos genitais visa ao restabelecimento da anatomia vaginal e, principalmente, ao restabelecimento ou à manutenção das funções vesical, intestinal e sexual das pacientes. São descritos três tipos de procedimentos mais utilizados:

- cirurgias restauradoras ou sítio-específicas: utilizam o próprio tecido da paciente para o restabelecimento do suporte pélvico:
  - prolapso posterior: colporrafia posterior ou correção sítio-específica;
  - prolapso anterior: colporrafia anterior ou correção sítio-específica;
  - prolapso apical: histerectomia, plicatura dos ligamentos uterossacros ou técnica de MacCall ou fixação da cúpula em ligamento sacroespinhoso;
- cirurgias compensatórias: que se baseiam em substituir o suporte deficiente por enxerto biológico ou sintético:
  - prolapso posterior: correção com telas via vaginal;
  - prolapso anterior: correção com telas via vaginal;
  - correção laparoscópica de prolapso apical – sacropromontofixação ou técnica de MacCall;
- cirurgias obliterantes:
  - colpocleise.

Não se recomenda o uso rotineiro de telas no tratamento do prolapso genital pelo maior risco de complicações como rejeição, infecção, extrusão e erosão. Por fim, deve-se ressaltar que, durante a realização de correções cirúrgicas, é fundamental restabelecer ao máximo as condições anatômicas iniciais, como a restauração do anel pericervical, mesmo na correção dos defeitos anteriores e posteriores, para a profilaxia de futuros prolapsos apicais e recidivas.

**Prognóstico**

O POP não está associado a aumento da mortalidade, porém tem alta morbidade, tendo grande impacto negativo na qualidade de vida das pacientes. Os prolapsos iniciais ou oligossintomáticos podem ser tratados clinicamente. Os mais avançados geralmente são corrigidos cirurgicamente, com diversas técnicas e vias de acesso disponíveis.

**Prevenção**

O POP é decorrente de uma associação de fatores e, assim, não há uma única maneira de prevenção. Atualmente, uma paciente não pode mudar o seu risco genético, o que influencia a qualidade de seu tecido conjuntivo, porém, as mulheres podem fazer modificações no estilo de vida para ajudar a reduzir o risco de desenvolver POP (Tabela 8).

**TABELA 8**    Ações para prevenção do POP

Cessar tabagismo
Manter o peso ideal
Dieta rica em fibras e Ingesta hídrica
<ul style="list-style-type: none"><li>• dieta com abundância de fibras e líquidos ajuda a manter a função intestinal</li><li>• constipação aumenta o risco de POP</li></ul>
Exercícios físicos e perineais
<ul style="list-style-type: none"><li>• atividade física regular auxilia na manutenção do peso e no funcionamento intestinal regular</li><li>• exercícios para os músculos do assoalho pélvico melhoram sua força e limitam a progressão do prolapso</li><li>• evitar exercícios extenuantes que envolvam carregamento excessivo de peso</li></ul>

POP: prolapso de órgãos pélvicos.

### Caso clínico

Paciente de 64 anos, branca, casada, natural da Bahia, procedente de São Paulo há 2 anos, católica. Procura atendimento ginecológico com queixa de peso em região pélvica e sensação de bola na vagina há 2 anos. Relata que há 2 anos começou a apresentar sensação de peso em abdome que piorava ao longo do dia e quando fazia atividades domésticas em sua casa, melhorava ao repouso e estava associada a perda urinária ao tossir e espirrar. Há 6 meses notou, ao tomar banho, uma bola na vagina, que vem aumentando. Nesse período, refere também que começou a apresentar dificuldade para urinar, tendo que empurrar a bola para dentro da vagina para completar a micção. Nega alterações intestinais. A paciente tem como antecedentes pessoais ser tabagista de um maço e meio ao dia por 30 anos. Nega cirurgias prévias.

Antecedentes obstétricos: 10 gestações, 7 partos normais, sendo 4 partos domiciliares, 3 abortamentos espontâneos. Maior recém-nascido de 4.000 g (nos partos domiciliares os recém-nascidos não foram pesados). Relata não ter realizado episiotomia em nenhum parto. O intervalo entre os partos foi de 2 anos. O último parto foi há 30 anos. Paciente menopausada há 15 anos, não realizou terapia hormonal. Refere que a mãe perdia urina e realizou cirurgia de "períneo". Ao exame: IMC 30 kg/m<sup>2</sup>. O exame ginecológico revelou prolapso uterino, como demonstrado na Figura 4.

Paciente realizou colpocitologia oncótica e exames de urina tipo I e urocultura com antibiograma.

O estudo urodinâmico evidenciou incontinência urinária de esforço, com pressão de perda de 91 cmH<sub>2</sub>O após redução do prolapso com Cheron e sinais de obstrução infravesical.

Paciente foi submetida a histerectomia vaginal com encurtamento de ligamentos uterossacros, com correção sítio-específica de prolapso de parede vaginal anterior e posterior, *sling* transobturatório e reconstituição do



FIGURA 4 Prolapso uterino.

corpo perineal. Evoluiu bem, tendo recebido alta hospitalar no segundo dia pós-operatório.

### Conclusão

O POP é uma condição muito comum na população feminina, e os sintomas relacionados são principalmente causados por alterações na composição dos tecidos de sustentação, lesões teciduais ou enfraquecimento dos ligamentos pélvicos. O entendimento da anatomia do assoalho pélvico e a fisiopatologia dessa condição são fundamentais para o diagnóstico correto. A partir desse conceito, pode-se proceder à correção específica dos defeitos fasciais e ligamentares e, assim, restabelecer a integridade anatômica da pelve e devolver a qualidade de vida a essas pacientes.

### Referências bibliográficas

1. Lowder JL, Ghatti C, Nikolauski C, Oliphant SS, Zyczynski HM. Body image perceptions in women with pelvic organ prolapse: a qualitative study. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(5):441.e1.

2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Lee J, Swift SE, Berghmans B, et al. IUGA/ICS Joint Report on the terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. Standardisation and Terminology Committees IUGA and ICS, Joint IUGA/ICS Working Group on Female Terminology. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(1):4–20.
3. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet* 2007; 369(9566):1027.
4. Petros PE, Ulmsten UI. An Integral theory of female urinary Incontinence: experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990; 153:7–31.
5. De Lancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1713–23.
6. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Melkle S, Schaffer J et al. Pelvic floor disorders network prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *Jama* 2008; 300(11):1311–6.
7. Bodner-Adler B, Shrivastava C, Bodner K. Risk factors for uterine prolapse in Nepal. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18(11):1343–6.
8. Chen GD, Cheen S. Updated definition of female pelvic organ prolapse. *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 1(4):121–4.
9. Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1):10–7.
10. Ortiz OC, Gutnisky R, Nunez FC, Cotes G. Valoración dinámica de la disfunción perineal en la mujer: Propuesta de clasificación. *Bo Soc Latinoamer Uroginecol Cir Vaginal* 1994; 1:7–9.
11. Sanches PRS, Ramos JGL, Schmidt AP, Nickel SD, Chaves CM, Silva DP Jr et al. Correlação do escore de Oxford modificado com as medidas perineométricas em paciente incontinentes. *Rev HCPA* 2010; 30(2):125–30.
12. Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(1):27–32.
13. Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2012; 119(4):852–60.
14. Bø K. Can pelvic floor muscle training prevent and treat pelvic organ prolapse? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(3):263–8.
15. Hagen S, Stark D. Conservative prevention and management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12):CD003882.

# 31

## Terapia hormonal no climatério

CÉSAR EDUARDO FERNANDES

MARCELO LUIS STEINER

RODOLFO STRUFALDI

LUCIANO DE MELO POMPEI

### **Introdução**

No período do climatério, durante a transição menopáusica, ocorre diminuição dos níveis de estrogênio ocasionada pelo declínio da função ovariana. Em média, 60% das mulheres sofrem com os sintomas próprios desse período, dos quais os mais característicos e denunciativos do déficit hormonal subjacente são os sintomas vasomotores. A terapêutica hormonal (TH) é considerada o melhor tratamento para esses sintomas e é indicada com grande frequência como medida terapêutica para aliviá-los nessa etapa da vida, com benefícios consideráveis para a qualidade de vida das pacientes que recebem esse tratamento.<sup>1,2</sup>

A TH não é uma medida isolada e única, por isso deve ser parte de uma estratégia global que inclui, entre outras ações, recomendações sobre o estilo de vida relativas a dieta, exercícios, tabagismo e álcool com o objetivo de manter a saúde das mulheres na pós-menopausa. A terapêutica deve ser

individualizada e ajustada de acordo com os sintomas, as necessidades de prevenção, a história pessoal e familiar, os resultados de investigações pertinentes, as preferências da mulher e suas expectativas.<sup>2</sup>

A partir de 2002, como consequência da publicação do estudo Women's Health Initiative (WHI)<sup>3</sup> e do intenso debate científico gerado por seus resultados, a prescrição da terapia hormonal passou a seguir algumas recomendações específicas. Assim, definiram-se os critérios de indicação, de contraindicação, estabeleceu-se o conceito da "janela de oportunidade", que será abordado mais adiante, preconizou-se o uso da menor dose terapêutica e utilização enquanto os benefícios superam os riscos.<sup>3</sup>

### **Crítérlos de indicação de TH**

A TH tem indicação não contestada para as seguintes situações clínicas:<sup>4</sup>

- tratamento dos sintomas vasomotores graves e moderados: a TH é o tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores na peri e na pós-menopausa, sendo especialmente indicada para mulheres sintomáticas, abaixo dos 60 anos e com menos de 10 anos de menopausa;
- tratamento dos sintomas relacionados à atrofia urogenital: a terapia estrogênica vaginal é efetiva e preferível para tratamento de sintomas isolados da atrofia vaginal e dispareunia;
- tratamento e prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa.

Ressalte-se, porém, que, além dessas indicações, a TH agrega benefícios não prescritivos. Evidências demonstram, por exemplo, efeito positivo no humor e no sono na transição menopausal, redução do risco de diabetes melito (DM), redução de câncer colorretal (terapia combinada, ou seja, estrogênio associado a progestagênio), redução do risco de Alzheimer quando inicia-

da na pós-menopausa recente e melhora da qualidade de vida das mulheres sintomáticas.<sup>4</sup>

### **Crítérlos de contralndicação de TH**

São consideradas contraindicações absolutas para TH:<sup>4</sup>

- doença trombótica ou tromboembólica venosa atual;
- doença hepática descompensada;
- câncer de mama aguardando tratamento.

São contraindicações relativas à TH os antecedentes pessoais de:

- câncer de mama (primeiro grau);
- câncer de endométrio;
- adenocarcinoma cervicouterino;
- sarcoma do estroma endometrial;
- lesão precursora para o câncer de mama;
- meningeoma – apenas para progestagênio;
- doença cardiovascular instalada;
- doença trombótica ou tromboembólica venosa ou presença de fatores de risco elevado;
- calculose biliar;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- porfíria.

### **Janela de oportunidade**

A redução do risco de doença cardiovascular (DCV) em mulheres no período de transição menopáusica ou de pós-menopausa não é o único objetivo da TH. Entretanto, existem evidências de benefícios cardiovasculares, quando a TH é iniciada na transição menopáusica ou nos primeiros anos de



pós-menopausa, e de riscos cardiovasculares, quando iniciada tardiamente.<sup>5</sup> De maneira semelhante, estudos observacionais demonstram que a TH apresenta benefícios na cognição quando iniciada em mulheres com sintomas climatéricos e jovens.<sup>6</sup>

A observação de que quanto mais precoce o início da TH maior o benefício alcançado originou o conceito de janela de oportunidade.<sup>7</sup> O raciocínio baseia-se na prevenção dos efeitos deletérios do hipoestrogenismo nos tecidos-alvo, quando a TH é iniciada precocemente. No desfecho clínico relacionado à doença coronariana, por exemplo, há: início precoce, menor dano inflamatório no endotélio vascular, menor probabilidade de desenvolvimento de aterosclerose e menor chance de infarto do miocárdio.

Vale acrescentar que, em reanálise do estudo WHI, percebeu-se que as mulheres que tiveram maior benefício com o uso da TH, incluindo redução da incidência de DCV e da mortalidade, foram aquelas com idades entre 50 e 59 anos ou com menos de 10 anos de pós-menopausa.<sup>8</sup>

### Por quanto tempo manter a TH

A duração do tratamento da sintomatologia climatérica com a TH na pós-menopausa continua sendo um assunto controverso. A controvérsia baseia-se na avaliação do tempo de tratamento em que a TH é benéfica e supera a ocorrência de eventuais riscos. Entre os riscos, que podem ser motivo de limitar o tempo de utilização da TH, o câncer de mama é o mais importante.

O estudo WHI demonstrou um aumento do risco de câncer de mama em usuárias de TH estroprogestativa [estrogênio equino conjugado (EEC) associado a acetato de medroxiprogesterona (AMP)] por mais de 5 anos (RR: 1,24; IC95%: 1,01 a 1,54).<sup>9</sup> Entretanto, em usuárias de TH usando somente EEC por

em média 7 anos, foi demonstrada uma redução no risco de câncer de mama (RR: 0,8; IC95%: 0,62 a 1,04). Em análise de um subgrupo das pacientes desse grupo, houve redução significativa no risco de câncer de mama invasivo (RR: 0,71; IC95%: 0,52 a 0,99).<sup>10</sup>

Ressalte-se que o risco de câncer de mama associado ao uso da TH é pequeno, com incidência anual de menos de 1 caso em cada 1.000 mulheres. Os dados existentes não permitem estabelecer diferenças relativas ao risco de acordo com tipo, dose e vias de administração. Todavia, é possível que diferentes progestagênios presentes nos regimes de TH possam influenciar diferentemente os riscos de desenvolver câncer de mama. Estudos de observação mostram aumento de risco pequeno com o emprego de estrogênicos isolados e um pouco maior quando o regime é estroprogestativo.<sup>4</sup>

Acerca de outras situações clínicas relacionadas ao uso da TH, dados obtidos no acompanhamento por 3 anos de mulheres que participaram do estudo WHI e que suspenderam o uso da TH indicam que as usuárias de EEC associados à AMP tinham risco de DCV, fraturas e câncer de cólon equivalente às mulheres que haviam sido alocadas ao grupo placebo.<sup>11</sup> Por outro lado, mulheres sem útero usuárias somente de estrogênio e acompanhadas por 3 anos após suspensão do tratamento não demonstraram aumento ou redução do risco de DCV, trombose venosa profunda, fratura de colo femoral, câncer de cólon ou mesmo aumento da mortalidade.<sup>12</sup>

O tempo de manutenção da TH deve ser considerado de acordo com os objetivos da prescrição e também com os critérios de segurança na utilização. O uso da TH é uma decisão individualizada para a qual a qualidade de vida e os fatores de risco como idade, tempo de pós-menopausa, risco individual de tromboembolismo, DCV e câncer de mama devem sempre ser avaliados.

### Como suspender a TH

Existem poucas evidências na literatura que podem servir de modelo para a suspensão do uso da TH. As suspensões imediata ou gradativa são as modalidades geralmente propostas.

Um estudo aberto controlado avaliou 91 mulheres de 48 a 73 anos de forma randomizada e divididas em um grupo com suspensão imediata e outro com suspensão gradativa, com redução de um comprimido por semana por mês. Após 3 meses de descontinuação da TH, o grupo de suspensão imediata demonstrou maior severidade dos sintomas climatéricos do que o grupo gradual. Após 6 meses de descontinuação, as mulheres do grupo gradativo apresentaram piora dos sintomas de hipoestrogenismo, especialmente os sintomas vasomotores em comparação ao grupo imediato. No entanto, 9 a 12 meses após a suspensão da TH, não havia diferença entre os grupos, pois ambos apresentavam a mesma taxa de recorrência da sintomatologia climatérica.<sup>13</sup>

Recentemente, estudo demonstrou que, quando se faz uma redução gradual diária de estrogênio na TH por 2 a 4 meses, o retorno dos sintomas vasomotores é igual ao da retirada abrupta da terapêutica.<sup>14</sup>

### Prescrição da terapia hormonal: fundamentos, racionalidade e regimes terapêuticos

A escolha da TH baseia-se em informações relacionadas a dose, regime terapêutico, via de administração e composição do medicamento. Ressalta-se que, diante dos inúmeros regimes de administração e das diferentes formas de apresentação, a prescrição deve ser individualizada, não sendo possível padronizar o tipo de tratamento utilizado.

Na perimenopausa, o principal sintoma é a irregularidade menstrual. O substrato fisiopatológico refere-se a um estado anovulatório e, nesse sentido, para a correção dos ciclos menstruais e a prevenção das hiperplasias endome-

triais, são utilizados progestagênios em regime cíclico, por 10 a 14 dias de cada mês. Citam-se entre eles: acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, acetato de nomegestrol e didrogesterona, igualmente efetivos.<sup>15</sup>

Quando a sintomatologia vasomotora está presente no período perimenopáusico, a utilização de estrogênios em associação a progestagênios de forma cíclica parece ser a conduta mais adequada – esse regime é denominado “combinado sequencial”.

Na pós-menopausa, várias são as possibilidades terapêuticas. Pacientes histerectomizadas dispensam o emprego de progestagênios, cuja função primordial em TH é a prevenção dos estados hiperplásicos do endométrio. Nessa situação, o uso de estrogênios contínuos isoladamente (terapia com estrogênio isolado) contempla satisfatoriamente os objetivos da TH.

Nas mulheres que apresentam útero intacto, utilizam-se estrogênios em associação com os progestagênios (terapia estroprogestativa ou terapia combinada). Quando usados de maneira sequencial, os progestagênios determinam fluxo menstrual regular e, muitas vezes, não são aceitos por algumas pacientes, principalmente aquelas com maior tempo de pós-menopausa. Visando a contornar o sangramento dos regimes sequenciais, podem-se utilizar estrogênios continuamente em associação a pequenas doses de progestagênios, no regime denominado combinado contínuo. Neste regime, o uso contínuo de progestagênios propicia atrofia endometrial ao longo do tempo, refletindo-se em amenorreia na maioria das usuárias.

### **Dose e vias de administração**

Os estrogênios utilizados na TH precisam atingir concentrações plasmáticas de estradiol que possibilitem a melhora dos sintomas e a prevenção óssea. Os progestagênios, por sua vez, devem ser utilizados nas doses mínimas necessárias para a efetiva proteção endometrial. A utilização de doses menores

de estrogênios e progestagênios tem sido proposta em substituição às doses convencionais empregadas até uma década e meia atrás, com o propósito de reduzir os eventos adversos e melhorar a adesão ao tratamento. As doses costumam ser reduzidas em 50% em comparação às empregadas nos tradicionais regimes convencionais e recebem a denominação, nesses casos, de TH de baixa dose.<sup>3</sup> Entretanto, ressalta-se que o objetivo maior é buscar a menor dose terapêutica, ou seja, a dose que traz o benefício esperado para a paciente com o menor risco de eventos adversos. Se os sintomas persistirem na dose reduzida, há indicação de aumentá-la.

São disponíveis formulações de baixa dose pela via transdérmica e oral, expostas na Tabela I. Há formulações consideradas de dose ultrabaixa com 0,5 mg de estradiol/dia, por via oral, com resposta adequada no tratamento de sintomas climatéricos. Entretanto, essas formulações não estão disponíveis no mercado brasileiro.<sup>16</sup>

Os estrogênios, por seu turno, podem ser administrados por via oral ou não oral, representadas pelas vias nasal, vaginal, transdérmica (adesivos ou gel) e implantes subcutâneos.

TABELA 1 Principais formulações em TH de baixa dose

Via oral
Estradiol 1 mg/drospirenona 2 mg
Estradiol 1 mg/trimegestona 125 mcg
Estradiol 1 mg/didrogesterona 5 mg
Estradiol 1 mg/acetato de noretisterona 0,5 mg
Estradiol 1 mg/norgestímato 90 mg (alternados a cada 3 dias)*
Estrogênios conjugados 0,45 mg/acetato de medroxiprogesterona 1,5 mg

(continua)

TABELA 1 Principais formulações em TH de baixa dose (continuação)

Via transdérmica
Estradiol 25 mcg
Estradiol 25 mcg/noretisterona 125 mcg
Estradiol 1 mg/trimegestona 0,5 g

\* Salu do mercado brasileiro.

A diferença fundamental entre as vias de administração de hormônios se dá pelo fato de que, quando administrados por via oral, os esteroides sexuais são absorvidos pelo tubo digestivo e praticamente toda dose administrada chega ao fígado pelo sistema porta antes de atingir a circulação sistêmica. Esse fenômeno é conhecido como “primeira passagem hepática”. Por meio da administração oral, observam-se níveis de estradiol nos sinusoides hepáticos que chegam a quatro vezes os níveis encontrados no plasma. Esses níveis suprafisiológicos de estrogênios que aportam ao fígado modulam a expressão de muitas proteínas hepáticas com consequências clínicas que podem ser favoráveis, mas, na maioria das vezes, são desfavoráveis.

Contrariamente, quando a via de administração é não oral, o hormônio administrado não faz essa primeira passagem hepática e chega diretamente à circulação sistêmica. Os níveis hepáticos observados são baixos e mimetizam, dessa forma, o que se observa durante o período da menacme, com a liberação e o transporte de estradiol produzido pelo ovário durante os anos reprodutivos.<sup>17</sup>

O efeito distinto sobre o perfil lipídico e no risco de evento tromboembólico são exemplos clínicos da ação estrogênica dependente da via de administração.

A via oral possui maior potência na elevação do colesterol HDL e na diminuição do colesterol LDL. Entretanto, age elevando de 20 a 25% os níveis

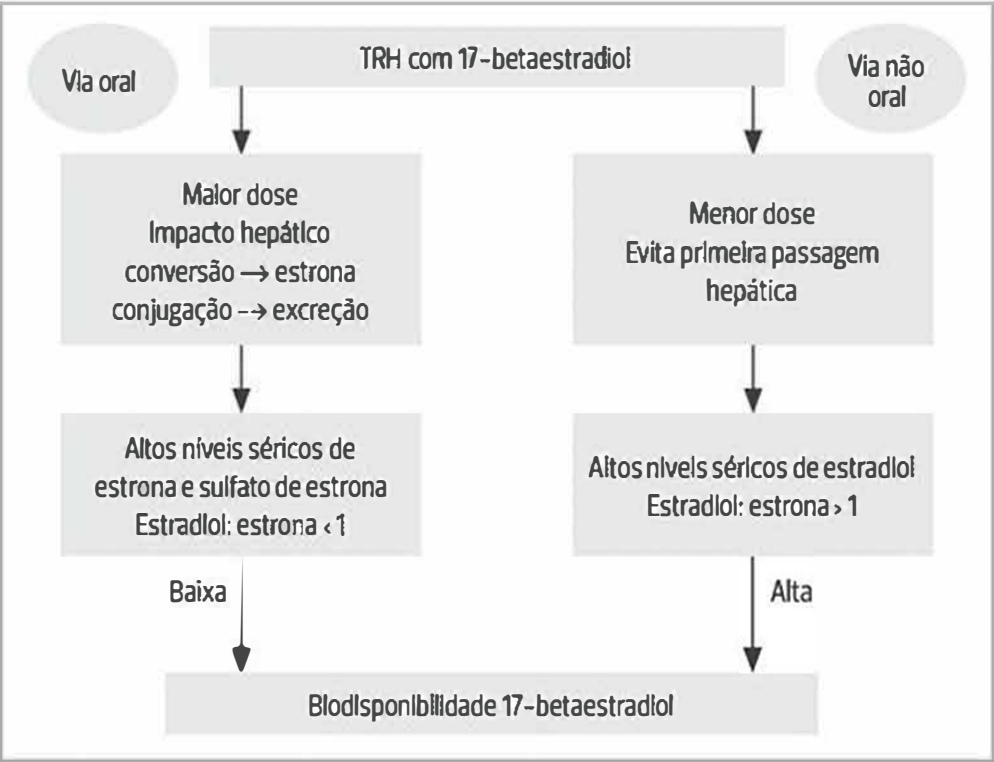


FIGURA 1 Comparação entre as vias oral e não oral.  
TRH: terapia de reposição hormonal.

de triglicerídeos (TG) e de VLDL provavelmente por estimular a expressão do RNA mensageiro da apolipoproteína B (ApoB) hepática.<sup>18</sup> Há estudos que não demonstram a elevação de TG, principalmente nas doses mais baixas de estrogênio. Já a via transdérmica, apesar de ser menos potente em relação à elevação da HDL e na diminuição da LDL, não causa aumento de TG.<sup>19,20</sup>

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) é aumentado entre as usuárias de TH, particularmente entre as usuárias de estrogênios por via oral. Os efeitos dos estrogênios, em decorrência da primeira passagem hepática, sobre os mecanismos de coagulação sanguínea e de fibrinólise, parecem ser os

responsáveis por esse aumento do risco tromboembólico. O uso de 17-betaestradiol por via transdérmica não parece acrescentar risco de TEV. Estudo caso-controle encontrou aumento de risco para episódios tromboembólicos em usuárias de TRH por via oral [RR = 4,2 (1,5 a 11,6)], mas não entre usuárias de estrogênios por via transdérmica [RR = 0,9 (0,4 a 2,1)].<sup>21</sup> Ensaios clínicos randomizados se fazem necessários para caracterizar melhor os diferentes efeitos dos estrogênios por via não oral no risco de eventos tromboembólicos.

No entanto, há evidência crescente, proveniente de estudos observacionais, de que a terapia transdérmica estrogênica pode estar associada a menor risco de trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio.<sup>22</sup>

	Casos	Controles	OR ajustado (95% IC)		
	(n = 259)	(n = 603)		Ajustamento 1	Ajustamento 2
Não usuária	146	384	1	1	1
Usuária de estrogênio oral	45	39	3,6 (1,5-8,8)	4,0 (1,6-10,1)	4,2 (1,5-11,6)
Usuária de estrogênio transdérmico	67	180	0,8 (0,4-1,6)	0,8 (0,4-1,8)	0,9 (0,4-2,1)
Ajustamento 1: ajustamento para estado de obesidade, história familiar de TEV e histórico de varizes.					
Ajustamento 2: ajustamento para estado de obesidade, história familiar de TEV, histórico de varizes, educação, idade da menopausa, histerectomia e tabagismo.					

**FIGURA 2** Impacto da via de administração de hormônios e risco de tromboembolismo em mulheres na pós-menopausa.<sup>22</sup>  
TEV: tromboembolismo venoso.



Estrogênios utilizados em TH

A Tabela 2 mostra os estrogênios utilizados em TH, com doses e vias de administração.

TABELA 2 Estrogênios: doses e vias de administração	
Via oral	Dose
Estrogênios conjugados equinos (EEC)	0,3-0,45-0,625-1,25mg/dia
17-betaestradiol micronizado (E2)	1 a 2 mg/dia
Valerato de estradiol (VE)	1 a 2 mg/dia
Estriol (E3)	2 a 6 mg/dia
Via transdérmica	
Estradiol transdérmico (E2)	25-37,5-50-75-100 mcg/dia a cada 1,5 dia
Estradiol gel (E2)	1,5 a 3,0 mg/dia
Via nasal*	
Estradiol Intranasal (E2)	300 mcg/dia
Via subcutânea	
Estradiol implante (E2)	25 mg a cada 6 meses
Via vaginal	
Estrogênios conjugados (EEC)	0,625 mg/dia
Estriol (E3)	1 a 2 mg/dia
Promestrieno	10 mg/dia

\* Via nasal não está disponível no mercado brasileiro.

Progestagênios utilizados em TH

Os progestagênios mais frequentemente utilizados e as doses mínimas efetivas diárias para proteção endometrial podem ser observados na Tabela 3.

TABELA 3 Progestagênios: doses e vias de administração

Via oral	Dose
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	1,5-2,5-5,0-10 mg/dia
Acetato de ciproterona (AC)	1 a 2 mg/dia
Acetato de noretisterona (NETA)	0,35-0,5-0,7-1,0 mg/dia
Acetato de nomegestrol (ANG)	2,5 a 5,0 mg/dia
Didrogesterona	5,0 a 10 mg/dia
Drospirenona	2,0 mg/dia
Norgestimato	90 mcg a cada 3 dias
Progesterona micronizada	100-200-300 mg/dia
Trimegestona	0,5 mg/dia
Via transdérmica	
Acetato de noretisterona (NETA)	140-170-250 mcg/dia a cada 1,5 dia
Via vaginal	
Progesterona micronizada	50-100-200-300 mg

A adição dos progestagênios à terapêutica estrogênica destina-se à prevenção dos estados hiperplásicos endometriais. Dessa forma, são indicados para mulheres com útero intacto.

Há preocupação com os indícios de que a adição de progestagênios à estrogenerapia de reposição influencie negativamente os efeitos favoráveis obtidos no perfil lipídico e lipoproteico, no metabolismo dos carboidratos e nos mecanismos de resistência vascular. Nesse sentido, a escolha do progestagênio reveste-se de importância e deve estar de acordo com as características individuais de cada paciente.<sup>3,4</sup>

### **Hormônios especiais, androgênios e associações estroandrogênicas**

Incluem-se, neste grupo, a tibolona, os androgênios e as associações estroandrogênicas de uso intramuscular.

A tibolona, embora se classifique quimicamente como um progestogênio, possui características teciduais específicas com atuação estrogênica, progesterônica e androgênica. Há questionamento quanto ao risco de câncer de mama em usuárias desse medicamento.<sup>4</sup>

Um estudo observacional com mais de 1 milhão de mulheres, conhecido como Million Women Study, revelou acréscimo desse risco, com RR de 1,45 (IC 95%: 1,25 a 1,68). Todavia, é possível ter havido viés de seleção para essa substância, já que o estudo era de observação.<sup>23</sup> Já o estudo Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone (LIFT) teve como objetivo primário avaliar redução de fraturas em mulheres osteoporóticas com mais de 60 anos e secundariamente avaliar os riscos de câncer de mama. Esse estudo randomizado e duplo-cego examinou o efeito de tibolona 1,25 mg ao dia comparado ao placebo em 4.534 mulheres. A pesquisa foi interrompida precocemente, após duração mediana de 34 meses em decorrência do aumento de risco para acidente vascular cerebral. No grupo tibolona, houve diminuição do risco para câncer de mama, com RR de 0,32 (IC 95%: 0,13 a 0,80), com base em apenas 6 casos no grupo tibolona e 19 no grupo placebo.<sup>24</sup>

Há apenas um estudo randomizado que avaliou o risco em mulheres tratadas de câncer de mama, o Livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints (LIBERATE), que foi interrompido antes da duração originalmente prevista em função do aumento de eventos relacionados a câncer de mama no grupo que recebeu a tibolona. Foram avaliadas 3.098 mulheres tratadas de câncer de mama que receberam tibolona 2,5 mg ao dia ou placebo e, após acompanhamento mediano de 3,1 anos, 15,2% das mulheres no grupo hormonal tiveram alguma recor-

rência comparada a 10,7% no grupo placebo, correspondendo a RR de 1,40 (IC 95%: 1,14 a 1,70). Na verdade, a diferença de recorrência entre os grupos se deu fundamentalmente por maior ocorrência de metástases a distância, 171 *versus* 121 ocorrências nos grupos tibolona e placebo, respectivamente, com RR de 1,38 (IC 95%: 1,09 a 1,74), sem diferenças estatisticamente significativas para as recorrências locais ou contralaterais.<sup>25</sup>

Os androgênios são úteis em TH em situações em que são encontrados indícios clínicos e/ou laboratoriais da insuficiência androgênica feminina, particularmente na ooforectomia. Os indícios clínicos são alterações no bem-estar geral, diminuição de energia, desordens do humor, fadiga e quadros de depressão leve.

A seguir, a Tabela 4 expõe os androgênios mais comumente utilizados na prática clínica e suas principais características.

TABELA 4    Preparações utilizadas na terapêutica androgênica feminina<sup>26</sup>

Fármaco	Via de administração	Dose	Características
Undecanoato de testosterona	Oral	40 mg	Meia-vida curta; 3 doses/dia; prejudica parâmetros lipídicos; promove níveis plasmáticos variáveis de testosterona
Metiltestosterona	Oral	1,25 a 2,5 mg	Meia-vida curta; 3 a 5 doses/dia; hepatotóxica; níveis suprafisiológicos de testosterona após absorção
Oxandrolona	Oral	2,5 mg	Administração diária; análogo sintético da testosterona; não sofre aromatização
DHEA	Oral	25 a 50 mg	Farmacocinética favorável; precursor de androgênios; não aprovado pela FDA
Cipionato/enantato de testosterona	Injetável	200 mg	Intramuscular; induz a níveis de testosterona suprafisiológico

(continua)

TABELA 4 Preparações utilizadas na terapêutica androgênica feminina<sup>26</sup> (continuação)

Fármaco	Via de administração	Dose	Características
Implante de testosterona	Subcutâneo	50 a 100 mg	Longa duração; inserção a cada 6 meses; não aprovado por órgãos regulatórios; dosagens excessivas e níveis suprafisiológicos
Gel/adesivo de testosterona	(Gel, adesivo) transdérmico	1, 25 a 2,5 mg/dose; 150 a 300 mcg/dose	Preparação preferencial; farmacocinética mais favorável; meia-vida variável com o tipo de preparação; uso diário; melhor perfil metabólico e ajuste de dose

DHEA: desidroepiandrosterona; FDA: Food and Drug Administration.

Considerações finais

As principais indicações para TH na menopausa são alívio dos sintomas vasomotores, conservação do trofismo urogenital e prevenção de osteoporose nas pacientes de risco. É fundamental a introdução da terapia no momento adequado, segundo o conceito da “janela de oportunidade”, período que se refere aos primeiros 5 anos pós-menopausa, em que benefícios cardiovasculares e cognitivos podem ser observados. O tratamento por mais de 5 anos não adiciona risco clinicamente significativo para câncer de mama, mas diminui significativamente o risco de fratura osteoporótica. Algumas mulheres podem ser mais suscetíveis ao risco de eventos tromboembólicos. Entretanto, quando a TH é adequada após avaliação individualizada, os benefícios, habitualmente, superam os riscos. Os médicos devem sempre tomar suas decisões terapêuticas com base nos riscos e nos benefícios individuais de cada paciente, tendo a responsabilidade e o dever de promover as condições para a mulher atravessar a transição menopáusica com qualidade de vida.

## Referências bibliográficas

1. SOBRAC – Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climática. In: Fernandes CE (ed.). Menopausa: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Segmento, 2003. 219-70p.
2. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006;12(3):315-37.
3. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349(6):523-34.
4. Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19(3):257-71.
5. Wender MCO, Pompei LM, Fernandes CE. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). São Paulo: Littera Médica; 2014. Disponível em <<http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2014/12/SOBRAC.pdf>>.
6. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21(4):363-6.
7. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279(9):688-95.
8. Falt T, Vrablik M. Coronary heart disease and hormone replacement therapy – from primary and secondary prevention to the window of opportunity. *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33 Suppl 2:17-21.
9. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297(13):1465-77.
10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
11. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295(14):1647-57.

12. Helss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299(9):1036-45.
13. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305(13):1305-14.
14. Haimov-Kochman R, Barak-Grantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006;13(3):370-6.
15. Cunha EP, Azevedo LH, Pompel LM, Strufaldi R, Steiner ML, Fernandes CE. Effect of abrupt discontinuation versus gradual dose reduction of postmenopausal hormone therapy on hot flashes. *Climacteric* 2010;13(4):362-7.
16. Machado RB. Efeitos do acetato de nomegestrol sobre o endométrio e sobre o padrão menstrual em pacientes na perimenopausa com irregularidade menstrual. São Paulo, 1999 [Tese de Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo].
17. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110:771-9.
18. Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. *Climacteric* 2004;7(4):347-56.
19. Ognarella A, Kratz M, Bolego C. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31(4):183-9.
20. Goddard IF, Manassiev NA, Felton CV, Proudler AJ, Crook D, Whitehead MI, et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2004;60:541-9.
21. Wakabayashi A, Ikenoue N, Sagara Y. Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998;91(2):234-40.
22. Scarabin P, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.

23. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31.
24. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
25. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359(7):697-708.
26. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10(2):135-46.
27. Ferreira E, Brown TER. Therapeutics: prescription drugs. In: Canadian consensus conference on menopause. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2006;28(2):S66-S112.



# 32 Manejo não hormonal dos fogachos no climatério

IVALDO SILVA

## Introdução

Nas últimas décadas, observou-se o aumento expressivo de idosos, particularmente em países em desenvolvimento como o Brasil, em virtude, principalmente, do avanço e da melhoria do sistema de saúde no país e, conseqüentemente, da redução da mortalidade. Dessa forma, esse assunto está sendo discutido atualmente em várias esferas, social, política e da saúde, passando a ser reconhecido como uma questão previdenciária e de saúde pública.<sup>1,2</sup>

No processo do envelhecimento feminino, alguns estudos evidenciam que, quanto maior a idade, maior é o número de mulheres. A informação sobre o crescimento da população com mais de 60 anos é conhecida por todos. No entanto, esse fato é visto apenas sob uma perspectiva estatística, não considerando que o envelhecimento tornou-se uma questão global e particularmente feminina.<sup>2</sup> De acordo com o último censo britânico (2011), 32,3 milhões de mulheres têm idade média de 40 anos, com 36% acima de

50 anos. A estimativa é que 75% dessas mulheres irão experimentar sintomas decorrentes da fase do climatério, sendo o mais comum os fogachos.<sup>3,4</sup>

A transição menopausal constitui-se em um dos períodos de transição no ciclo vital da mulher, sendo caracterizada por variadas alterações metabólicas, psicológicas e/ou sociais.<sup>4,5</sup>

Várias sociedades médicas, como a North American Menopause Society (NAMS), a Internacional Menopause Society (IMS) ou mesmo a British Menopause Society, têm um ponto em comum: a terapia hormonal (TH) é o melhor tratamento para os sintomas da menopausa. Por meio dos novos estudos KEEPS e Danish, sabe-se que a TH é eficaz e segura,<sup>3,4</sup> entretanto, ainda existe receio entre alguns médicos e pacientes sobre os riscos *versus* benefícios. Há, portanto, um interesse nas opções não hormonais como alternativas. Deve-se lembrar que, juntamente com as mulheres que não querem TH, também existe um grupo de mulheres no qual a TH não pode ser utilizada. Portanto, é importante entender o mecanismo dos fogachos, para assim se ter melhores ferramentas terapêuticas para o seu controle.

## **Fisiologia**

Os fogachos assemelham-se a uma disseminação de calor caracterizada por suor e vasodilatação que pode ser provocada por calor,<sup>6,7</sup> por causa da alteração do núcleo termorregulador dentro da área pré-óptica do hipotálamo.

Maiores detalhes sobre fisiologia e diagnóstico são descritos no Capítulo Terapia hormonal no climatério.

## **Tratamento medicamentoso**

### **Clonidina**

A clonidina é um agonista alfa-2-adrenérgico usado para o tratamento de hipertensão, enxaqueca e sintomas vasomotores (fogachos).

Uma metanálise demonstrou baixa qualidade dos trabalhos, apresentando redução da frequência dos fogachos em 4 até 8 semanas com uso de clonidina.

Seu efeito pode ser obtido por meio da redução da reatividade vascular periférica.<sup>8</sup>

Posologia: cloridrato de clonidina, 0,100 mg, via oral, 2 vezes/dia.

Contraindicação: hipersensibilidade conhecida à droga, bradicardia grave secundária a disfunção do nódulo sinusal ou de bloqueio AV.

Efeitos colaterais: a maioria das reações adversas é leve e tende a diminuir com a continuação da terapêutica. Ginecomastia, distúrbios do sono, alucinações, depressão, diminuição da libido, vertigem, cefaleia, parestesia, sedação, alterações na acomodação, diminuição do fluxo lacrimal, bloqueio atrioventricular, bradiarritmia, bradicardia sinusal, hipotensão ortostática, fenômeno de Raynaud, secura nasal, constipação, boca seca, náusea, dor na glândula parótida, vômito, pseudo-obstrução do intestino, alopecia, prurido, rash, urticária, disfunção erétil, fadiga, mal-estar geral, aumento da glicemia.

### Antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação da serotonina – SSRI)

A serotonina e seu receptor estão envolvidos em várias funções como: humor, comportamento sexual, sono e termorregulação.<sup>9</sup> A diminuição de estrógeno está relacionada à diminuição dos níveis de serotonina. O uso de estrógeno aumenta os níveis de serotonina e seus receptores.

Os SSRI são um grupo de medicação prescrito para depressão, cuja função é bloquear a recaptação de serotonina da fenda pré-sináptica, ocorrendo, com isso, o aumento da serotonina na fenda sináptica. Estudos mostram a eficácia da utilização dessa medicação para sintomas vasomotores (fogachos).<sup>10</sup> Podem-se usar fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, citalopram, escitalopram e sertralina.

Cloridrato de fluoxetina

Posologia: 10 ou 20 mg, 1 vez/dia.

Efeitos colaterais: as reações mais comumente observadas são ansiedade, nervosismo, insônia, sonolência, fadiga, astenia, tremor, cefaleia e distúrbios gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, dispepsia e diarreia.

Cloridrato de paroxetina

Posologia: 10 ou 20 mg, 1 vez/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga, com medicamentos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), tioridazina ou pimozida.

Efeitos colaterais: náusea, sonolência, sudorese, tremor, astenia, boca seca, insônia e disfunção sexual, vertigem, vômito, diarreia, inquietação, alucinações e hipomania e erupção cutânea, incluindo urticária.

Cloridrato de venlafaxina

Posologia: 37,5 mg, 1 vez/dia, ou 75 mg/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga, amamentação, IMAO.

Efeitos colaterais: astenia/fadiga, calafrios, hipertensão, vasodilatação, palpitação, redução de apetite, constipação, náusea, vômito, colesterol sérico aumentado, perda de peso, sonhos anormais, diminuição da libido, tontura, boca seca, insônia, nervosismo, parestesia, sedação, tremor, confusão.

Succinato de desvenlafaxina monoidratado

Posologia: 50 a 100 mg, 1 vez/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga, IMAO.

Efeitos colaterais: palpitações, taquicardia, tinido, visão anormal, dilatação da pupila, diarreia, vômitos, calafrios, astenia, irritabilidade, pressão ar-

terial aumentada, peso diminuído, colesterol sanguíneo aumentado, apetite diminuído, rigidez musculoesquelética, sonolência, tremor, parestesia, distúrbio do sentido gustativo, transtorno de atenção, ansiedade, sonhos anormais, nervosismo, diminuição da libido, anorgasmia, hesitação urinária, disfunção erétil, ejaculação tardia, erupção cutânea.

#### Citalopram

Posologia: 20 mg, 1 vez/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga, IMAO.

Efeitos colaterais: náusea, cefaleia, insônia, constipação, boca seca, sonolência, sudorese, tremor, diarreia e distúrbios de ejaculação, astenia.

#### Oxalato de escitalopram

Posologia: 10 ou 20 mg, 1 vez/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga, gravidez, amamentação, doença hepática grave, doença renal grave, epilepsia.

Efeitos colaterais: enjoo, sinusite, diminuição do apetite, insônia, sonolência, tonturas, diarreia, constipação, sudorese, diminuição da libido, demora na ejaculação, cansaço.

#### Cloridrato de sertralina

Posologia: 50 ou 10 mg, 1 vez/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga, IMAO, pimozi-  
da, convulsão ou epilepsia.

Efeitos colaterais: boca seca, sudorese, tontura, tremor, diarreia, dispepsia, náusea, anorexia, insônia, sonolência, alteração da função sexual, principalmente atraso na ejaculação.

### Gabapentina

A gabapentina é um ácido gama-aminobutírico usado como anticonvulsivante. A ação de melhora dos sintomas vasomotores é desconhecida, mas acredita-se que tenha efeito direto no centro de termorregulação do hipotálamo.<sup>11</sup>

Dois estudos duplos-cegos, randomizados, placebo controlado e conduzidos com mulheres com câncer de mama evidenciaram eficácia na melhora dos fogachos com o uso de 900 mg/dia, mas não com 300 mg/dia.<sup>12,13</sup>

Posologia: gabapentina, 300 a 900 mg, 1 a 3 vezes/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga, mulheres grávidas sem orientação médica, amamentação.

Efeitos colaterais: sonolência, tontura, fadiga, cefaleia, tremor, nervosismo, rinite, astenia, nistagmo, diplopia, náusea e vômito.

### Fitoestrógenos

Fitoestrógenos são substâncias químicas semelhantes ao estrógeno e presentes em algumas plantas. A soja e o trevo vermelho (*red clover*) são ricos em fitoestrógenos.

Essas substâncias são convertidas em fracos estrógenos no trato gastrointestinal, diminuindo, portanto, a severidade e a frequência dos fogachos.

Sua eficácia ainda é controversa. Vários trabalhos apontam a melhora dos sintomas, mas, em outros, não houve melhora significativa. Uma revisão feita pelo grupo Cochrane considerou cinco estudos nos quais não se observou melhora com uso de fitoestrógenos. A justificativa seria variação da dose e o tipo de extrato de fitoestrógeno utilizado em cada estudo.<sup>14</sup>

Posologia: isoflavona de soja, 75 ou 150 mg, 1 ou 2 vezes/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga (soja), mulheres grávidas sem orientação médica, crianças.

Efeitos colaterais: vômitos e diarreia, dermatite atópica.

### **Black cohosh (*Actaea racemosa* ou *Cimicifuga racemosa*)**

A *black cohosh* é uma erva nativa americana que teria uma ação moduladora do receptor de estrógeno. Uma metanálise demonstrou que aparentemente existe uma melhora dos fogachos para os casos leve a moderado. Existe melhor resposta quando associada com distúrbios do sono e humor.<sup>15</sup>

Posologia: 40 mg, 1 vez/dia.

Contraindicação: conhecida hipersensibilidade à droga, interação com atorvastatina com possível comprometimento hepático ou mesmo qualquer medicação concomitante que possa ter ação deletéria hepática.

Efeitos colaterais: alteração da pressão arterial, edema, constipação, náusea, sangramento vaginal, cefaleia, distúrbios gástricos.

### **Terapias alternativas**

#### **Acupuntura**

A acupuntura é a forma mais popular de medicina complementar utilizada para os sintomas da pós-menopausa. Pode ser definida com inserção de agulhas em pontos específicos como terapia ou prevenção. Alguns trabalhos mostram que a acupuntura melhora os sintomas vasomotores em mulheres menopausadas.<sup>16</sup>

#### **Mudança de estilo de vida**

Há evidências de que índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, consumo de álcool e sedentarismo estão associados a sintomas vasomotores, porém existem poucos trabalhos mostrando efeito direto dessas modificações sobre os sintomas.<sup>17,18</sup>

### Atividade física

A atividade física está sendo a melhor promessa como alternativa da TH e tem demonstrado eficácia no tratamento dos sintomas vasomotores. Estudos mostram que, em virtude da mudança geral com benefícios cardiovasculares, ósseos e poucos efeitos colaterais, trata-se de uma alternativa extremamente benéfica aos sintomas e à qualidade de vida.<sup>19</sup>

### Conclusões

Várias são as opções para o tratamento não hormonal das pacientes com sintomas vasomotores, entretanto, deve-se ter equilíbrio e analisar a paciente como um todo. É necessário escolher as propostas que apresentam ações mais seguras, com melhora geral e menor efeito colateral. O conhecimento prévio do ginecologista se faz primordial na escolha, pois algumas opções não são conhecidas pelo ginecologista e devem ser prescritas com mais cautela. Dentro dessa premissa, fica mais fácil ao ginecologista a utilização de fitoestrógenos, antidepressivos (SSRI) e exercícios.

### Referências bibliográficas

1. Silva RM, Araújo CB, Silva ARV. Alterações biopsicossociais da mulher no climatério. *RBPS* 2003;16(1/2):28-33.
2. Schlerbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stålgren L, Elken P, Moseklide L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
3. Ayres B, Forshaw M, Hunter MS. The impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience: a systematic review. *Maturitas* 2010;65:28-36.
4. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: study of women's health across the nation. *Menopause* 2009;16(5):860-9.



5. Wolff EF, He Y, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Fertil Steril* 2013;99(5):1385-91.
6. Freedman RR. Laboratory and ambulatory monitoring of menopausal hot flashes. *Psychophysiology* 2007;26:573-9.
7. Kronenberg F, Cote LJ, Linkie DM, Dyrenfurth I, Downey JA. Menopausal hot flashes: thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes. *Maturitas* 1984;6:31-43.
8. Ginsburg J, O'Reilly B, Swinhoe J. Effect of oral clonidine on human cardiovascular responsiveness: a possible explanation of the therapeutic action of the drug in menopausal flushing and migraine. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:1169-75.
9. Berendsen HHG. Hot flushes and serotonin. *Menopause Int* 2002;8:30-4.
10. Suvanto-Luukkonen E, Kolvunen R, Sundstrom H, Bloigu R, Karjalainen E, Hälvä-Mäkillinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12(1):18-26.
11. Guttuso JT. Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia. *Neurology* 2000;54:2161-3.
12. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9488):818-24.
13. Guttuso JT, Kurlan R, McDermott P, Kleburtz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337-45.
14. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4)CD001395.
15. Wong VCK, Lim CED, Luo X, Wong WSF. Current alternative and complementary therapies used in menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:166-74.
16. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2009;12:16-25.
17. Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict JC, Borgeest C, Flaws JA. Risk factors for hot flashes in midlife women. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:459-72.

18. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2009;170(6):766-74.
19. Daley A, Stokes-Lampard H, Mutrie N, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006108.

# 33 Osteoporose pós-menopáusia

BEN-HUR ALBERGARIA

## **Introdução**

A osteoporose representa hoje um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. As fraturas ósseas dela decorrentes, em particular as do quadril, são causa importante de morbidade e mortalidade, com repercussões sociais e econômicas significativas.<sup>1</sup>

Dentro da abordagem multidisciplinar da osteoporose, o ginecologista tem papel muito importante. Como clínicoda mulher em todas as fases de sua vida, encontra-se em posição privilegiada para atuar ativamente na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento oportuno dessa doença e, assim, deve incorporar o combate à osteoporose como uma de suas atividades prioritárias.

## **Conceito e epidemiologia**

A osteoporose é atualmente definida como um distúrbio esquelético caracterizado por resistência óssea comprometida predispondo a um risco aumentado de fratura. Essa definição reconhece que a resistência óssea é uma função tanto

da quantidade óssea – estimada por meio da medição da densidade mineral óssea (DMO) – quanto da qualidade óssea – conjunto complexo e multidimensional de propriedades que inclui microarquitetura óssea, taxa de remodelação, grau de mineralização e normalidade da matriz osteoide<sup>2</sup> (Figura 1).

A osteoporose é a doença óssea mais comum nos seres humanos, afetando um número enorme de pessoas, de ambos os sexos e de todas as etnias, e sua prevalência aumenta à medida que a população envelhece. Estima-se que 200 milhões de mulheres em todo o mundo tenham essa condição.<sup>3</sup> É um importante problema de saúde pública por causa dos resultados potencialmente devastadores das fraturas; com efeito, em mulheres caucasianas, o risco de desenvolvimento de uma fratura de quadril é maior do que aquele de desenvolver câncer de mama.<sup>4</sup>

As fraturas vertebrais, de quadril e antebraço distal são consideradas as fraturas osteoporóticas típicas (Figura 2).

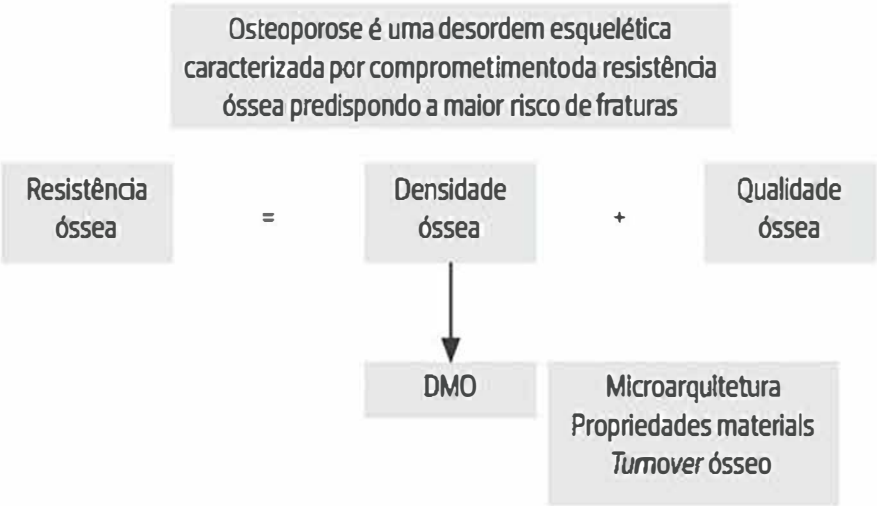


FIGURA 1 Definição atual da osteoporose.

DMO: densidade mineral óssea.

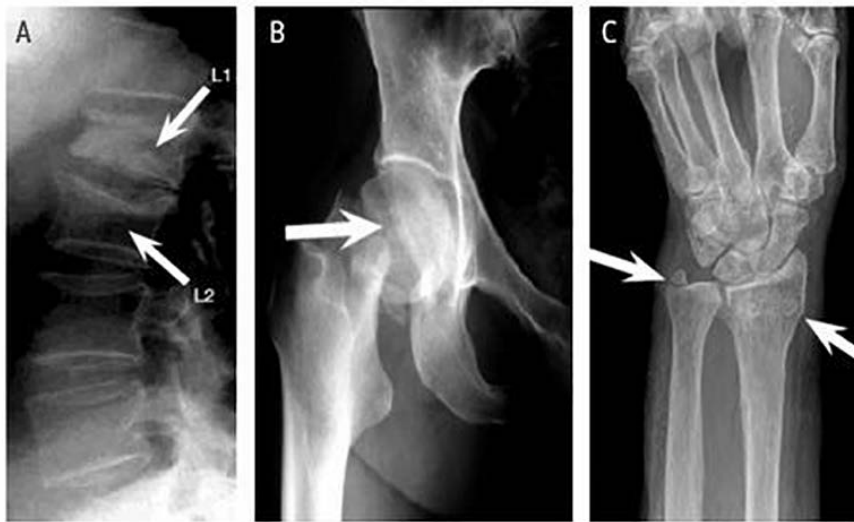


FIGURA 2 Fraturas osteoporóticas típicas: vertebral (A), quadril (B) e antebraço (C).

As fraturas osteoporóticas vertebrais são as mais frequentes, com risco maior em mulheres de 50 a 55 anos e que aumenta linearmente com a idade. Elas apresentam consequências importantes: dor lombar, perda de estatura, deformidade (cifose, protrusão abdominal), redução da função pulmonar, diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade. Um estudo realizado em cinco países da América Latina (Argentina, Brasil, Colômbia, México e Porto Rico) encontrou prevalência de fraturas vertebrais morfométricas (11,18%; 95% CI 9,23 a 13,4), resultado semelhante ao apresentado por dados de Pequim e de algumas regiões da Europa. Especificamente no Brasil, a população estudada mostrou prevalência média de 14,8% de fraturas vertebrais morfométricas.<sup>5</sup> Extrapolando esses dados e considerando a população de mulheres de 50 anos ou mais (estimada, no Brasil, em 21 milhões), cerca de 3 milhões dessas mulheres podem estar vivendo com fraturas vertebrais.

As fraturas de quadril são o resultado mais devastador da osteoporose, pois levam a hospitalização obrigatória e podem causar incapacidade gra-

ve, além da grande taxa de mortalidade. A maioria dessas fraturas ocorre após uma queda e sua incidência aumenta exponencialmente com a idade. Há variação substancial nas taxas de fratura de quadril entre as populações. Estudos brasileiros avaliaram a epidemiologia descritiva da fratura de fêmur no Brasil, mostrando taxas globais de incidência de fratura de quadril entre 153 e 343 por 100 mil pessoas com idades entre 50 e 55 ou mais.<sup>6-9</sup> Estima-se que existam atualmente 121 mil fraturas de quadril por ano no Brasil e as projeções indicam que esse número será cada vez maior: 140 mil e 160 mil, respectivamente, nos anos de 2020 e 2050.<sup>5,7</sup>

Sabe-se que 15 a 30% dos pacientes com fraturas de quadril morrem durante o primeiro ano após o evento, geralmente em decorrência de complicações, como infecção, trombose venosa e úlceras de pressão, ou de condições associadas, em especial doenças cardiovasculares. Além disso, esses pacientes têm risco aumentado de se tornar dependentes ou institucionalizados após a fratura.

As fraturas de antebraço distal apresentam padrão diferente de ocorrência das fraturas vertebrais e de quadril. Há aumento na incidência em mulheres entre 45 e 60 anos, seguido por estabilização de sua ocorrência ou por aumento mais atenuado. A maioria das fraturas de pulso acontece em mulheres, das quais 50% têm mais de 65 anos.

Fraturas osteoporóticas também impõem grande peso econômico sobre os sistemas de saúde em todo o mundo. Mais recentemente, os custos anuais combinados de todas as fraturas osteoporóticas foram estimados em 20 bilhões de dólares nos Estados Unidos e cerca de 30 bilhões de dólares na União Europeia.<sup>10</sup> Não se dispõe de dados acurados sobre o custo econômico das fraturas osteoporóticas no Brasil até o presente momento. Os custos diretos com a hospitalização por fraturas de quadril por osteoporose em indivíduos com mais de 50 anos internados em hospitais privados do país são relatados

como sendo de 12 mil dólares, principalmente relacionados à instrumentação médica e cirúrgica, e o impacto econômico anual dessas fraturas para as empresas de seguro de saúde foi estimado em cerca de 6 milhões de dólares.<sup>11</sup>

### **Fisiopatologia**

Para compreender a origem da fragilidade esquelética na pós-menopausa, é necessário rever brevemente o processo de remodelação óssea.<sup>12</sup> A integridade mecânica do esqueleto é mantida pela remodelação óssea, que ocorre ao longo da vida. Esse processo de regeneração, degradação e reparação permite que o osso danificado seja substituído por um osso novo. A remodelação pode ser dividida em quatro fases: reabsorção, reversão, formação e quiescência. Aproximadamente 10% da superfície óssea no esqueleto adulto está sempre em remodelação ativa. A duração do ciclo de remodelação é de cerca de seis meses, com a fase de reabsorção durando de 10 a 14 dias e a formação, cerca de 150 dias (Figura 3). O processo de remodelação óssea envolve osteoblastos, as células formadoras de osso; os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea; e os osteócitos, que são osteoblastos terminalmente diferenciados com papel crítico de coordenação dessa unidade básica multicelular.

O estrógeno tem um papel central na remodelação fisiológica normal; assim, a deficiência desse hormônio esteroide após a menopausa resulta em desequilíbrio de remodelação, o que causa aumento substancial do *turnover* ósseo com predomínio da reabsorção óssea sobre a formação. Esse desequilíbrio leva a perda progressiva de osso trabecular, em parte por causa do aumento da osteoclastogênese.

O recrutamento, a ativação e a diferenciação de osteoclastos parecem ser resultados do aumento da elaboração de citocinas pró-inflamatórias osteoclastogênicas, como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral beta

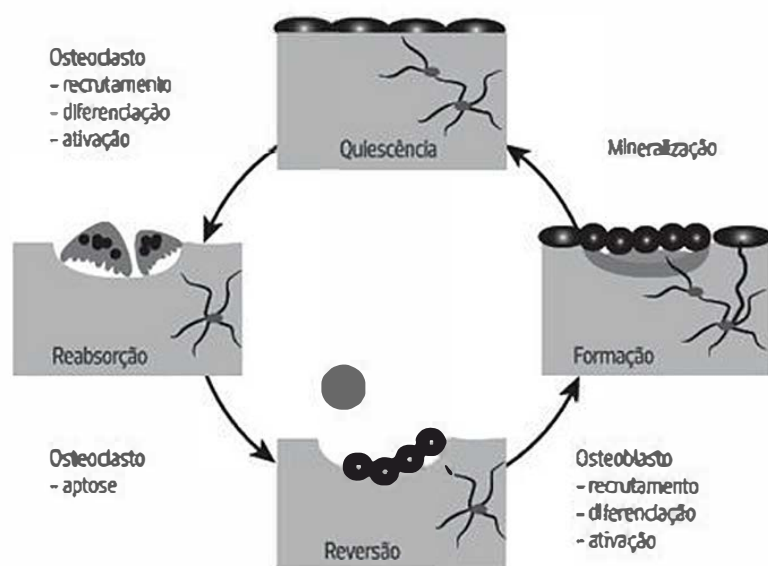


FIGURA 3 Ciclo de remodelação óssea.

(TNF- $\beta$ ), que são regulados negativamente pelo estrógeno.<sup>13</sup> O hipoestrogenismo também reduz a produção de fator de crescimento transformante beta (acelerador da apoptose de osteoclastos), aumentando a sobrevivência dos osteoclastos.<sup>14</sup>

A compreensão das bases moleculares de remodelação óssea tem avançado rapidamente nos últimos anos. O ativador do receptor de NF $\kappa$ B (RANK), o seu ligante (RANKL) e a osteoprotegerina são atualmente conhecidos por serem reguladores-chave da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos *in vitro* e *in vivo*.<sup>15</sup> Osteoblastos expressam RANKL constitutivamente na sua superfície celular; RANKL interage com o seu receptor cognato, RANK, que é expresso em precursores de osteoclastos e promove recrutamento e diferenciação de osteoclastos. A interação do RANKL com RANK nos osteoclastos maduros resulta em sua ativação e sobrevivência prolongada. A osteoprotegerina é secretada principalmente pelos osteoblastos e células estromais;



*in vivo*, a osteoprotegerina bloqueia a interação de RANKL com RANK e, portanto, atua como regulador fisiológico de remodelação óssea. O estrógeno também pode exercer parte de seus efeitos antirreabsortivos no osso por meio da estimulação da expressão de osteoprotegerina em osteoblastos e osteócitos<sup>16</sup> (Figura 4).

### Diagnóstico e avaliação de risco de fratura

Abordagem abrangente para o diagnóstico da osteoporose e avaliação do risco de fratura são recomendáveis. História clínica detalhada e exame físico completo, assim como mensuração da DMO, imagenologia vertebral (para diagnosticar fraturas vertebrais), avaliação laboratorial da remodelação óssea (também dirigida para identificação de causas secundárias) e, quando for o caso, aplicação de algoritmos para cálculo de risco absoluto de fratura em 10 anos (FRAX-OMS), devem ser utilizados para se estabelecer o risco individual da paciente.<sup>17</sup>

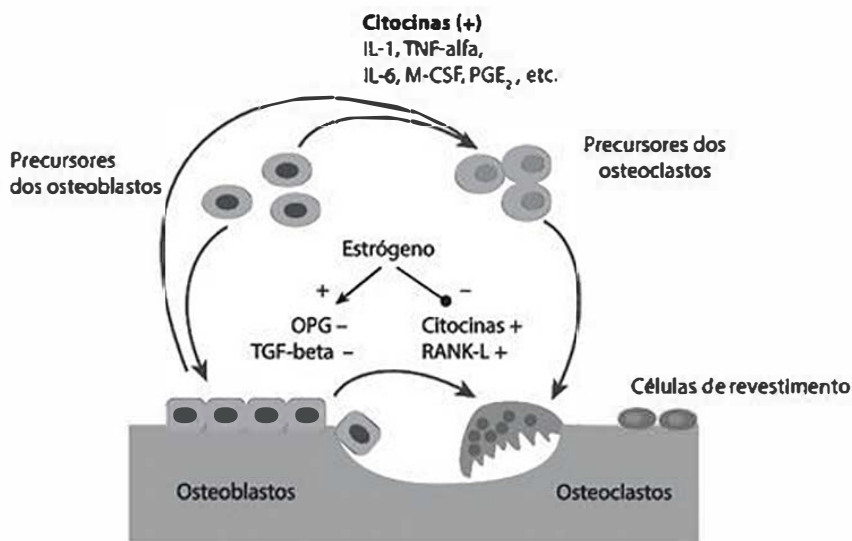


FIGURA 4 Papel do estrógeno na remodelação óssea.

História e exame físico

História clínica e exame físico devem identificar fatores de risco para osteoporose e fratura, além de também avaliar causas secundárias de osteoporose e fratura por fragilidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou recentemente uma metanálise da relação entre diversos fatores de risco clínicos e de fratura usando dados de 12 estudos de coorte que incluíram 60 mil pacientes. Um total de 10 fatores de risco significativos foram identificados: idade, gênero, índice de massa corporal, história pessoal de fratura por fragilidade após 40 anos, história parental de fratura de fêmur, tabagismo corrente, alcoolismo ( $\geq 3$  doses por dia), uso de glicocorticosteroides, artrite reumatoide e presença de outras causas secundárias. Esses fatores de risco, com uso opcional da DMO do colo femoral, foram, então, utilizados para criar uma plataforma chamada FRAX para calcular o risco absoluto de fratura de quadril ou de outra fraturas osteoporóticas maiores (fratura clínica vertebral, quadril, antebraço e úmero) nos próximos 10 anos<sup>18</sup> (Figura 5). Essa ferramenta, usada com orientações para os limiares de tratamento, é muito útil



FIGURA 5 Ferramenta FRAX da OMS.

na identificação de candidatos para a farmacoterapia; entretanto, não se tem, ainda, limiares de intervenção baseados no FRAX para utilização no Brasil.

A presença de fratura de fragilidade, identificada por história ou exame físico, também pode indicar diagnóstico clínico de osteoporose. Perda de altura e cifose podem ser sinais de fratura vertebral. Há evidências de que a perda de altura superior a 2 cm (em medidas sequenciais) ou a 4 cm (referida pela paciente) aumenta a probabilidade de que uma fratura vertebral tenha ocorrido.<sup>19</sup> Portanto, a altura deve ser medida anualmente, com um método preciso, como régua de parede ou estadiômetro. Perdas significativas, como mencionadas antes, devem ser avaliadas por radiografia toracolumbar lateral ou avaliação de fratura vertebral (VFA) por absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) para identificar fraturas vertebrais.

Ainda durante a história médica, o risco de quedas deve ser avaliado. Fatores clínicos relacionados com aumento do risco de quedas incluem: história de quedas, desmaio ou perda de consciência; fraqueza muscular; tontura, problemas de coordenação ou de equilíbrio; artrite ou neuropatia dos membros inferiores; diminuição da acuidade visual. O risco de quedas também é aumentado pelo uso de medicamentos que afetam o equilíbrio e a coordenação (p.ex., sedativos, analgésicos narcóticos, anticolinérgicos, anti-hipertensivos) ou pelo uso de múltiplos medicamentos. Devem ser, portanto, avaliados durante a anamnese. Itens no ambiente de casa e do trabalho, como obstáculos e má iluminação, também contribuem para o risco de quedas. Esses riscos podem ser avaliados e são fundamentais na prevenção de quedas.

### Quantificação da massa óssea

A DMO do esqueleto é normalmente medida utilizando DXA (Figura 6).

A medida por DXA de quadril e coluna vertebral é usada para estabelecer ou confirmar um diagnóstico de osteoporose, prever o risco de fratu-



FIGURA 6 Densitometria óssea (DXA).

ras e monitorar os pacientes. A DMO areal é expressa em termos absolutos de gramas de mineral por centímetro quadrado ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) e comparada com a DMO média de uma população de referência de adultos jovens (T-score) e com uma população de referência de mesma idade, sexo e etnia (Z-score). Na classificação diagnóstica da OMS para mulheres na transição menopausal e pós-menopausa nos valores de T-score, as pacientes podem estar na categoria normal (T-score  $\geq -1$  desvio-padrão [DP]), baixa massa óssea ou osteopenia (T-score entre  $-1$  e  $-2,5$  DP) ou osteoporose (T-score  $\leq -2,5$  DP). As pacientes com T-score  $\leq -2,5$  DP e presença de fratura por fragilidade são classificadas como com osteoporose estabelecida<sup>20</sup> (Tabela 1).

A decisão de solicitar uma densitometria óssea deve ser baseada no perfil de risco da mulher, e ocorrer em situações em que os resultados desse exame influenciarão o manejo clínico. Recentemente, um consenso nacional estabeleceu critérios de indicação de densitometria óssea (DXA)<sup>21</sup> (Tabela 2).

Medidas seriadas de DMO podem demonstrar a eficácia do tratamento, detectando estabilidade ou ganho de DMO. Além disso, elas podem identifi-

TABELA 1 Classificação da OMS de osteoporose pós-menopáusica

	T- score (DP)
Normal	≥ -1,0
Osteopenia	Entre -1,0 e -2,5
Osteoporose	≤ -2,5
Osteoporose estabelecida	≤ -2,5 com fraturas

DP: desvio-padrão.

car ausência de resposta ao tratamento, caso seja observada perda de DMO, sugerindo necessidade de se reavaliar a opção terapêutica, bem como a necessidade de se investigar a presença de causas secundárias de osteoporose e de perda óssea. O período de intervalo entre exames deve ser determinado de acordo com a condição clínica de cada paciente. Habitualmente, um ano após o início ou mudança do tratamento, nova medida de DMO é apropriada. Maiores intervalos devem ser observados quando a eficácia terapêutica já estiver estabelecida.<sup>21</sup>

TABELA 2 Indicações para solicitação de DXA

Mulheres a partir de 65 anos
Mulheres pós-menopausa abaixo de 65 anos com fatores de risco para fraturas
Mulheres durante a transição menopausal (40 a 50 anos) com fatores de risco para fraturas
Adultos com fraturas por fragilidade
Adultos com condições ou doenças associadas à baixa massa óssea
Adultos em uso de medicamentos indutores de perda óssea
Qualquer candidato a tratamentos (ósseo)
Qualquer um em tratamento, para monitorar sua efetividade

**Avaliação vertebral por imagem**

Uma fratura vertebral é consistente com um diagnóstico clínico de osteoporose, mesmo na ausência de DXA, e é uma indicação para o tratamento farmacológico da osteoporose para reduzir o risco de fraturas subsequentes.<sup>22</sup> A maioria das fraturas vertebrais é assintomática em sua ocorrência inicial e, muitas vezes, não é diagnosticada. A avaliação vertebral por imagem proativamente é a única maneira de diagnosticar essas fraturas. Seu reconhecimento pode alterar a classificação diagnóstica e a predição do risco de fratura, além de certamente afetar as decisões terapêuticas.

Avaliação vertebral por imagem pode ser realizada utilizando-se raios X lateral de coluna torácica e lombar ou pela avaliação de fratura vertebral (VFA) por DXA, disponível na maioria dos densitômetros atuais (Figura 7). A VFA pode ser convenientemente realizada no mesmo momento da avaliação densitométrica convencional, com exposição radiológica significativamente menor do que aquela produzida pela radiologia vertebral convencional.

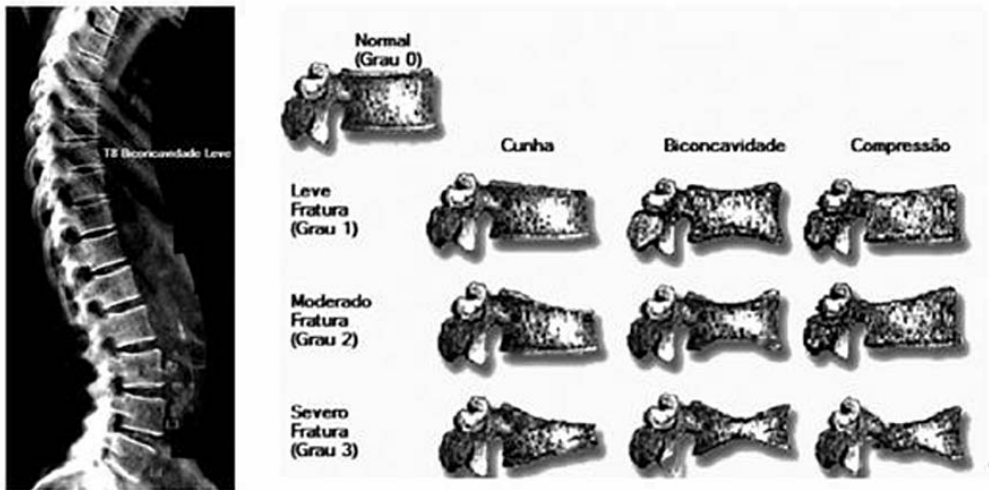


FIGURA 7 Avaliação de fratura vertebral por DXA (VFA).

### **Marcadores bioquímicos da remodelação óssea**

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea podem ser medidos no soro ou na urina. São utilizados para avaliar tanto a reabsorção óssea (produtos de degradação do colágeno tipo I no osso: N-telopéptidos [NTX], C-telopéptidos [CTX] e desoxipiridinolina) quanto a atividade formadora osteoblástica (fosfatase alcalina óssea, pró-peptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I [PINP], osteocalcina). Há evidência na literatura de que esses marcadores podem ser úteis para predizer o risco de fraturas em pacientes não tratadas, monitorar o tratamento farmacológico da osteoporose e ajudar a determinar a adesão e a persistência à terapia medicamentosa.<sup>23</sup>

Entretanto, a limitação da utilidade clínica dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea é reconhecida em razão de a maioria desses marcadores apresentar grande variabilidade biológica e analítica. Portanto, o uso rotineiro dos marcadores da reabsorção óssea é ainda tema de debate, não sendo universalmente aceito.

### **Avaliação laboratorial**

Embora a deficiência de estrógeno seja a causa mais comum de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, há muitas outras condições que podem acompanhar a deficiência de estrógeno e contribuir para a diminuição da resistência óssea nessa população (Tabela 3). A avaliação laboratorial para detectar causas secundárias que levam a distúrbios no metabolismo ósseo em pacientes na pós-menopausa, portanto, é uma etapa fundamental na avaliação das pacientes osteoporóticas.

Apesar de não haver consenso absoluto na literatura a respeito de quais exames devam ser solicitados, de maneira geral, consideram-se como testes iniciais na avaliação de pacientes com baixa massa óssea: hemograma completo, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina e hormônio estimulante

TABELA 3 Causas de osteoporose secundária

Causas básicas	Situações clínicas
Doenças do aparelho digestivo	Gastrites, pancreatites, doenças hepáticas, enterocolopatias crônicas, etilismo
Cirurgias	Gastrectomia, gastroplastia, derivação jejuno-ileal
Doenças Inflamatórias crônicas	Espondiloartropatias soronegativas, artrite reumatoide, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase disseminada, epidermólise bolhosa, pênfigo foliáceo, grande queimado
Endocrinopatias	Hipogonadismo, síndrome de Turner, disgenesia gonadal, distúrbios da hipófise, tireoidopatias, hiperparatireoidismo primário ou secundário, diabetes, síndrome de Cushing, doença de Adison
Doenças hematológicas	Mastocitose, anemia crônica, talassemias, leucoses
Doenças infecciosas	Osteomielites, hanseníase, lues, paracoccidiodomicose
Osteoporose por desuso ou imobilização prolongada	Recolhimento em leito por períodos crônicos, imobilizações ortopédicas
Osteoporose induzida por fármacos	Glicocorticoides intramuscular ou oral por mais de 3 meses, heparina, lítio, anticonvulsivantes, agonistas da morfina, retinoides, agentes citostáticos, inibidores de aromatase, alumina, medroxiprogesterona intramuscular



da tireoide (TSH). Exames como 25-hidroxivitamina D e calciúria de 24 horas podem ser úteis para detectar pacientes com deficiência/insuficiência de vitamina e hipercalciúria, respectivamente. Em circunstâncias clínicas especiais, devem-se incluir a eletroforese de proteínas, cortisol livre na urina de 24 h, anticorpo antitransglutaminase e hormônio da paratireoide (PTH).<sup>24</sup>

## Tratamento

### Abordagem não farmacológica

Várias medidas não farmacológicas podem reduzir o risco de desenvolvimento de osteoporose pós-menopáusia e devem ser recomendadas para todas as mulheres. Elas incluem fazer exercícios e prevenir quedas, manter dieta rica em cálcio, parar de fumar e evitar ingestão excessiva de álcool.

#### Exercícios e prevenção de quedas

Exercícios físicos melhoram a qualidade de vida de pessoas com osteoporose, em particular nos domínios de função física e dor e aumentam a força muscular e o equilíbrio.<sup>25</sup> Embora não haja prova definitiva de que programas de exercícios sejam efetivos para reduzir fraturas, pelo menos um estudo mostrou que caminhadas moderadas a vigorosas reduzem o risco de fraturas de quadril.<sup>26</sup> Exercícios envolvendo treinamento de resistência (apropriada para a idade do indivíduo) e sua capacidade funcional e exercícios aeróbicos devem ser recomendados para pessoas com osteoporose ou com risco de osteoporose.

Além de atividade física e da manutenção de níveis adequados de vitamina D, como será apresentado a seguir, várias estratégias têm se mostrado eficazes de reduzir as quedas. Elas incluem intervenções multifatoriais, como avaliação individual de risco, *Tai Chi* e outros programas de exercícios, avaliação de segurança em casa e modificação, especialmente quando fei-

tas por um terapeuta ocupacional, sempre acompanhadas pela avaliação da possibilidade de retirada gradual de medicação psicotrópica. Além disso, a correção adequada de deficiência visual pode melhorar a mobilidade e reduzir o risco de quedas.

### Cálcio e vitamina D

O Institute of Medicine (IOM) norte-americano realizou recentemente uma ampla revisão das evidências de cálcio e de vitamina D com relação a desfechos de saúde esquelética, fornecendo uma base sólida para a determinação dos requerimentos de ingestão desses nutrientes.<sup>27</sup>

Entretanto, dietas deficientes em cálcio são muito comuns na população brasileira,<sup>28</sup> e a deficiência de vitamina D também é cada vez mais reconhecida como extremamente frequente, em especial nas mulheres na pós-menopausa com osteoporose.<sup>29</sup> Uma vez que significativa parcela dos pacientes com osteoporose não consegue atingir as metas de ingestão recomendada desses nutrientes, a suplementação de cálcio e de vitamina D faz parte do arsenal terapêutico para grande parte dos pacientes.

Os suplementos de cálcio representam uma variedade de diferentes sais de cálcio. Durante a digestão, esses sais dissolvem-se e o cálcio fica disponível para ser absorvido. O cálcio encontrado nesses sais é chamado de cálcio elementar. Diferentes sais de cálcio são utilizados na suplementação, incluindo o carbonato, fosfato, citrato, gluconato e lactato. A porcentagem de cálcio elementar encontrada em um suplemento pode variar bastante, dependendo do tipo de sal utilizado. O carbonato de cálcio é o sal com a maior porcentagem de cálcio biodisponível (40% de cálcio elementar), seguido pelo fosfato de cálcio tribásico (38%), citrato de cálcio (21%), citrato malato de cálcio (13%), lactato de cálcio (13%) e gluconato de cálcio (9%).<sup>30</sup>

As principais indicações clínicas de cada tipo específico de sal de cálcio estão sumarizadas na Figura 8.<sup>29</sup>

As necessidades diárias de vitamina D raramente são alcançadas com a dieta e exposição solar; por isso, a suplementação desse nutriente é muito importante. Insuficiência de vitamina D parece ser comum especialmente em idosos, indivíduos institucionalizados, afrodescendentes, pessoas com exposição solar limitada, obesos, pacientes com osteoporose ou que estejam tomando medicamentos que aceleram o metabolismo da vitamina D (como os anticonvulsivantes) e doentes com síndromes de má-absorção, incluindo doença inflamatória intestinal e doença celíaca.

Em suplementos, a vitamina D está disponível em duas formas, ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3), que diferem quimicamente apenas na sua estrutura de cadeia lateral. As duas formas são tradicionalmente consideradas equivalentes.<sup>30</sup>

Tem sido uma prática clínica comum prescrever 600 a 800 UI/dia de vitamina D3 para a manutenção do nível-alvo de 30 ng/mL de 25-OH vitamina D (suficiência de vitamina D); para os indivíduos de alto risco, com os níveis séricos de 25-OH vitamina D de 20 a 30 ng/mL (insuficiência de vi-

Carbonato	Citrato	Fosfato
Crianças	Homens e mulheres em	Homens e mulheres
Adolescentes	qualquer idade com:	com mais de 70 anos de
Grávidas	– gastrite atrófica	idade com:
Nutrízes	– câncer gástrico	– baixa ingestão de
Homens e mulheres	– acloridria	fósforo;
em qualquer idade	– litíase renal	– dietas restritivas
	– cirurgia bariátrica	– má nutrição

FIGURA 8 Indicações clínicas para os vários sais de cálcio.

tamina D), a suplementação com doses iniciais de 800 a 1.000 UI/dia de vitamina D3 pode ser suficiente para atingir o nível desejado. Pacientes com deficiência de vitamina D (concentrações séricas de 25-OH vitamina D < 20 ng/mL) podem necessitar de até 50.000 UI da vitamina D3 por via oral, uma vez por semana, durante 6 a 8 semanas, seguidas por dose de manutenção diária de 2.000 UI de vitamina D3.<sup>31</sup>

Tratamento farmacológico

Os medicamentos utilizados para o tratamento de osteoporose podem ser classificados em anticatabólicos (antirreabsortivos), anabólicos (pró-formadores) e de ação mista (Figura 9).

Terapia hormonal

Com relação à redução do risco de fraturas, evidências provenientes tanto de estudos observacionais quanto de ensaios clínicos randomizados (ECR) são unânimes em demonstrar o efeito benéfico da terapia hormonal (TH). Dois grandes estudos observacionais, o National Osteoporosis Risk Assessment



FIGURA 9 Classificação dos medicamentos para osteoporose.

(Nora)<sup>32</sup> e o Million Women Study,<sup>18</sup> evidenciaram que o uso corrente de TH reduziu o risco de fraturas osteoporóticas. Esses resultados foram confirmados no Woman's Health Initiative (WHI), o maior ECR delineado para avaliar o equilíbrio de riscos e benefícios da TH em mulheres na pós-menopausa. Em ambos os braços do estudo, houve redução do risco de fraturas. No braço de terapia hormonal estrogênica (THE), demonstrou-se uma redução de 30 a 39% nas taxas de fraturas. O braço de terapia hormonal estroprogestativa (THEP) apresentou resultados similares, reduzindo o risco de fraturas vertebrais clínicas em 35%, de fraturas de quadril em 33% e em 24% de fraturas totais.<sup>19</sup>

O estudo Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone (Lift)<sup>33</sup> foi delineado para avaliar a eficácia antifratura da tibolona. As pacientes foram randomizadas para receber placebo ou 1,25 mg de tibolona e, após um seguimento médio de 2,7 anos, a tibolona reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 45% e as fraturas não vertebrais em 26%.

Com relação aos eventos adversos da TH, houve controvérsia considerável acerca dos efeitos extraesqueléticos de estrógeno, particularmente no que diz respeito a doenças cardiovasculares e câncer de mama. O estudo WHI, no braço de combinação estrógeno + progestagênio, sugeriu aumento do risco de tromboembolismo, eventos cardiovasculares e cerebrovascular, bem como o câncer de mama, embora a relação risco-benefício estivesse próxima da neutralidade.<sup>19</sup> No braço de estrógeno isolado do WHI, não houve aumento do risco de eventos cardiovasculares ou câncer de mama.<sup>34</sup>

Em síntese, TH aumenta a DMO e, em doses convencionais (EC 0,625 mg ou equivalente em outras formulações), reduz o risco de fraturas osteoporóticas em mulheres menopausadas (redução demonstrada mesmo em população não especificamente selecionada por apresentar alto risco de fratura). Assim sendo, a TH pode ser considerada medicação de primeira linha para mulheres com osteoporose ou alto risco de fratura, apresentando sintoma-

tologia climatérica no período inicial da pós-menopausa e sem contraindicações absolutas à TH. A indicação da tibolona na prevenção e no tratamento da osteoporose segue, em linhas gerais, as mesmas considerações da TH.

#### Moduladores seletivos dos receptores do estrógeno (SERM)

Essas drogas não esteroides exercem sua ação farmacológica através da ligação com os receptores estrogênicos, agindo como agonistas/antagonistas estrogênicos.<sup>22</sup> O raloxifeno (RLX) é ainda o único SERM aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose no Brasil. No estudo Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (More),<sup>35</sup> que incluiu 7.705 mulheres pós-menopausadas com osteoporose, idade média de 67 anos, randomizadas para duas doses de RLX (60 e 120 mg) ou placebo, houve aumento da DMO de 2,6 e 2,1% na coluna lombar e no quadril, respectivamente. A capacidade do RLX de reduzir fraturas osteoporóticas também foi demonstrada no estudo. Nesse ECR, o RLX reduziu o risco de fraturas vertebrais, após 3 anos, em 55% em mulheres com osteoporose sem fraturas prévias e em 30% naquelas com fratura vertebral prevalente. Uma extensão de 1 ano do estudo More demonstrou que esse efeito na redução do risco de fraturas vertebrais persistia em ambos os grupos, com reduções de 50 e 38%, respectivamente<sup>36</sup> (Figura 10). Não se evidenciou, nesse estudo primário, capacidade de redução de fraturas do fêmur ou não vertebrais. Em adição aos efeitos ósseos, o RLX tem sido associado com a redução do risco de câncer invasivo de mama em mulheres pós-menopausadas com osteoporose. No estudo More,<sup>35</sup> a incidência geral de câncer de mama invasivo foi reduzida em 76% em 3 anos.

Em uma extensão de 4 anos do More – o estudo Continuing Outcomes Relevant to Evista (Core) More –, o risco depois de 8 anos era 59% mais baixo nas pacientes em uso de RLX; o risco de câncer invasivo de mama positivo para receptores de estrógeno era 66% mais baixo.<sup>37</sup> No estudo Study of Ta-

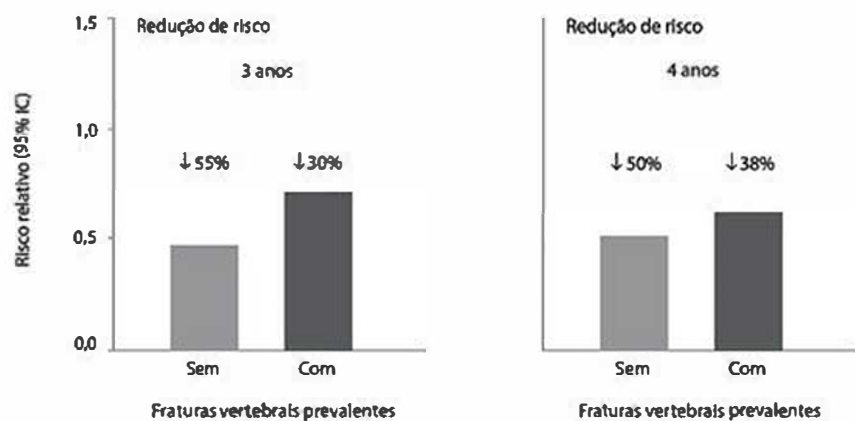


FIGURA 10 Redução do risco de fraturas vertebrais com raloxifeno.

moxifen and Raloxifene (Star), em cerca de 19.000 pacientes com alto risco de câncer de mama, o RLX evidenciou a mesma redução no risco de ocorrência de câncer invasivo que o tamoxifeno.<sup>24</sup>

Um aumento no risco de doença tromboembólica, comparável com aquele presente com a utilização da TH, foi identificado nos ECR com o RLX.<sup>35</sup> Nos estudos More-Core, não foram detectados efeitos negativos cardiovasculares (coronarianos e cerebrovasculares).<sup>35,37</sup> No estudo Raloxifene Use for the Heart (Ruth), o raro risco de acidente cerebrovascular fatal relatado parece estar confinado a mulheres com risco aumentado para acidente vascular cerebral já no início do estudo (Framingham Stroke Risk Score  $\geq 13$ ).<sup>38</sup> A terapia com RLX pode estar associada com um aumento de sintomas vasomotores, (fogachos) e câibras.<sup>35</sup>

Calcitonina

A calcitonina é aprovada apenas para tratamento de osteoporose da pós-menopausa, mas não para prevenção. Está disponível como um *spray* nasal

(apresentação mais utilizada) e injeção subcutânea. Esta droga é um inibidor da reabsorção óssea. Na prática clínica, porém, a redução da remodelação óssea produzida é inferior àquela promovida pelos outros antirreabsortivos. No estudo clínico Prevenção de Recorrência de Fraturas Osteoporóticas (*Proof study - Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*),<sup>39</sup> doses de calcitonina em *spray* intranasal de 200 UI/dia, durante 5 anos, reduziram o risco de nova fratura vertebral em 33%. Nenhum efeito foi demonstrado na ocorrência de fraturas de quadril ou não vertebral e nenhum efeito foi demonstrado na DMO do quadril. Os efeitos adversos relacionados à sua utilização incluem náuseas, irritação local (quando administrada por via nasal) e rubor facial ou de mãos quando da administração injetável.<sup>26</sup>

#### Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea com relativamente poucos efeitos colaterais. Consequentemente, essa classe terapêutica é amplamente utilizada para a prevenção e o tratamento da osteoporose (Tabela 4).

Alendronato 70 mg e risedronato 35 mg, ambos uma vez por semana, são os bisfosfonatos mais comumente prescritos em todo o mundo. No estudo Fracture Intervention, o alendronato demonstrou reduzir a incidência de fraturas vertebrais em 50% e de antebraço e do colo do fêmur em aproximadamente 30% em mulheres com fraturas vertebrais prévias.<sup>40</sup> Em mulheres sem fraturas vertebrais prévias, não houve diminuição significativa nas fraturas clínicas na população total do estudo, mas a redução foi significativa em 1/3 das pacientes que apresentavam um T-score menor do que -2,5 DP já no início do estudo.<sup>28</sup> O risedronato em mulheres com fraturas vertebrais prévia reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 40 a 50 % e de não vertebrais em 30 a 36%.<sup>41,42</sup> Em uma grande população de mulheres



TABELA 4 Características gerais dos bisfosfonatos
Classe: anticatabólico (antirreabsortivo)
DMO: aumenta a DMO em várias regiões esqueléticas
Marcadores do remodelamento ósseo: diminuem
Fraturas: reduz o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril
Considerações extraesqueléticas
• necessidade de doses específicas
• disponibilidade de diferentes intervalos entre doses
◦ diária, semanal: alendronato, risedronato
◦ mensal, trimestral: ibandronato; mensal: risedronato
◦ anual: zolendronato
Ocasional irritação gastrointestinal
Raro – osteonecrose de mandíbula
• fraturas atípicas, fibrilação atrial

idosas, o risedronato diminuiu significativamente o risco de fraturas de quadril em 30% e esse efeito foi ainda maior nas mulheres osteoporóticas desse estudo que apresentavam idade entre 70 e 79 anos (40% de redução, não tendo sido a diminuição significativa em mulheres com mais de 80 anos de idade sem evidência documentada da osteoporose).<sup>43</sup> Há atualmente a dose de risedronato 150 mg para uso mensal que demonstrou ser equivalente às apresentações anteriores.<sup>44</sup>

Ibandronato 2,5 mg, uso diário, reduz o risco de fraturas vertebrais por 50 a 60%, mas o efeito sobre fraturas não vertebrais só foi demonstrado em uma análise *post hoc* de mulheres com T-score abaixo de -3 SD.<sup>45</sup> Estudos complementares mostraram que o ibandronato 150 mg, 1 vez/mês, é equivalente ou superior ao ibandronato diário no aumento da DMO e na redução dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea, o que deu origem à sua aprovação para a prevenção de fratura vertebral em osteoporose pós-menopausa.<sup>46</sup>

Da mesma forma, estudos complementares comparando ibandronato por via intravenosa intermitente ao tratamento oral diário levaram à aprovação do ibandronato 3 mg, intravenoso, a cada 3 meses, para a mesma indicação.<sup>47</sup>

Com base no resultado de um grande ensaio clínico de fase III em mais de 7.700 doentes com osteoporose pós-menopausa, avaliou-se a eficácia da infusão anual de ácido zoledrônico 5 mg ao longo de 3 anos. Em comparação com o grupo placebo, o ácido zoledrônico reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 70% e de fraturas do quadril, 40%,<sup>48</sup> e está agora disponível para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia (Figura 11).

O perfil de segurança global de bisfosfonatos é favorável. Bifosfonatos orais estão associados a distúrbios gastrointestinais leves, podendo raramente causar esofagite. Os intravenosos podem induzir reação de fase aguda transitória, com febre e dores ósseas e musculares que melhoram ou desaparecem após a continuação subsequente.<sup>47,48</sup> A osteonecrose da mandíbula tem sido descrita em pacientes com câncer que recebem altas doses de pamidronato intravenoso ou zoledronato, mas a incidência em pacientes com osteoporose tratados com

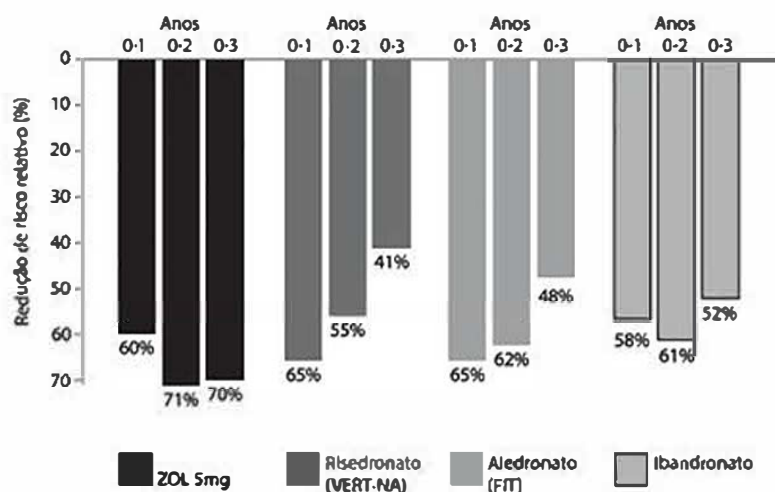


FIGURA 11 Redução do risco de fraturas vertebrais com bisfosfonatos.

bisfosfonatos orais e intravenosos parece ser muito rara (na ordem de 1 / 100.000 casos), e a sua relação causal com a terapia com bisfosfonatos não foi confirmada.<sup>49</sup> Recentemente, foram levantadas dúvidas sobre uma possível associação entre tratamento com bifosfonatos e fibrilação atrial. Estudos subsequentes têm produzido resultados conflitantes, mas não se excluiu a possibilidade de uma associação desse tipo, e uma investigação mais aprofundada se justifica.<sup>50</sup> Por fim, o uso de bifosfonatos pode estar associado a fraturas subtrocantéricas atípicas, mas a relação de causalidade não está definitivamente comprovada e exige mais investigação.<sup>51</sup> Conclui-se, então, que a relação risco-benefício continua a ser favorável para o uso de bisfosfonatos na prevenção de fraturas.

#### Denosumabe

Denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra o RANKL, que reduz a diferenciação de células precursoras em osteoclastos maduros, além de diminuir a função e a sobrevivência dos osteoclastos maduros ativados. O denosumabe é aplicado por injeção subcutânea de 60 mg, uma vez a cada 6 meses. Está disponível em seringa pré-cheia de dose única.

O denosumabe foi avaliado em um grande ensaio clínico randomizado multicêntrico (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months – estudo Freedom)<sup>52</sup> e demonstrou aumento significativo e sustentado da DMO em todos os sítios mensurados, diminuição dos marcadores da remodelação e redução significativa da incidência de fraturas vertebrais (68%), não vertebrais (20%) e de quadril (40%) (Figura 12).

Estudo de duração de até 6 anos com essa medicação indica um bom perfil de segurança.<sup>53</sup> A hipocalcemia pode ser um risco e deve ser corrigida antes do início da terapia. Infecções graves, incluindo as de pele, podem ocorrer. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar atenção médica imediata se sinais ou sintomas de infecção, incluindo celulite, se desenvol-

verem. Dermatites, erupções cutâneas e eczemas foram relatados. Deve-se considerar a interrupção do uso de denosumabe se a paciente apresentar sintomas graves. Em pacientes tratadas com denosumabe, a osteonecrose de mandíbula tem sido relatada, assim como supressão de renovação óssea de significado clínico incerto.

*Teriparatida*

A teriparatida (PTH 1-34 recombinante humano) tem aprovação para tratamento da osteoporose em mulheres menopausadas com alto risco de fratura. O principal estudo que suporta essa indicação é o The Fracture Prevention Trial of PTH 1-34, em que 1.637 mulheres menopausadas com fratura vertebral prévia foram randomicamente arroladas para receber teriparatida (20 ou 40 mcg/dia, por via subcutânea) ou placebo.<sup>54</sup> Após seguimento médio de 18 meses de tratamento, no grupo de 20 mcg (dose comercializada), houve aumento da DMO, em relação ao placebo, de 9% na coluna lombar e de 3% no colo femoral. Demonstrou-se também redução do risco de fraturas verte-

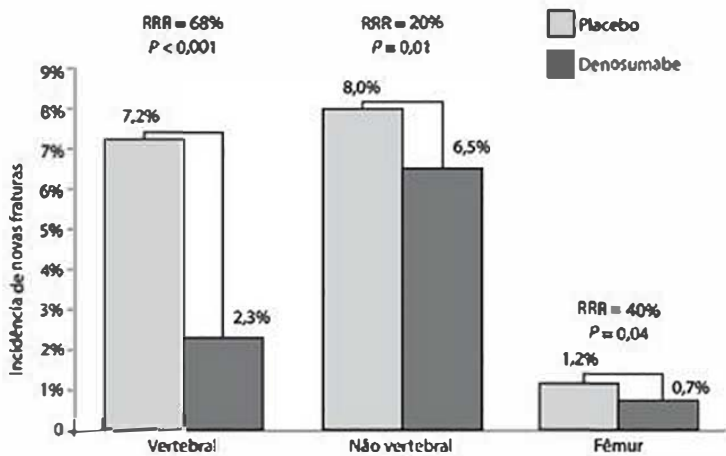


FIGURA 12 Redução do risco de fraturas com denosumabe.

brais em 65% e de fraturas não vertebrais em 53%. O estudo não teve poder para detectar redução especificamente nas fraturas de quadril.

Os eventos adversos relacionados ao uso do PTH nesses ensaios clínicos mencionados incluem câibras musculares, náuseas e infrequente hipercalcemia. Altas doses de tratamento com teriparatida (muito superiores - até 60 vezes maiores - às administradas em humanos e com exposição prolongada) promoveram tumores ósseos (osteosarcomas) em modelos experimentais com ratos, embora o significado em humanos seja incerto. A teriparatida não deveria ser administrada em pacientes com hipercalcemia, metástases ósseas, doença de Paget e naquelas submetidas a radiação esquelética prévia. Seu uso máximo aprovado é de 24 meses.

#### *Ranelato de estrôncio*

O ranelato de estrôncio (RE) é um agente oralmente ativo, consistindo em 2 átomos de estrôncio associados ao ácido ranélico. Seu mecanismo de ação, demonstrado em estudos experimentais e evidenciado em humanos, consiste em estímulo simultâneo da formação e inibição da reabsorção óssea, desacoplando, dessa maneira, a remodelação óssea.<sup>55</sup> Sua atuação parece ocorrer, nos osteoblastos, através dos receptores sensíveis de cálcio (CaSR)<sup>56</sup> e, nos osteoclastos, pela modulação no sistema RANK-RANKL.<sup>57</sup> A administração envolve a dissolução de 2 g de RE em água e tomada antes de dormir.

Sua aprovação para o tratamento e a prevenção da osteoporose pós-menopausal se fundamenta em um extenso programa de ECR em que se destacam: os trabalhos Study of Osteoporosis Treatment Intervention (Soti)<sup>58</sup> e o estudo Treatment of Peripheral Osteoporosis (Tropos);<sup>59</sup> que demonstraram que o ranelato de estrôncio promoveu ganhos significativos de densidade mineral óssea e de redução no risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril (Figura 13). Uma metáanálise<sup>60</sup> (que também incluiu os estudos

mencionados anteriormente) confirmou a evidência de que o RE é efetivo na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.

Os paraefeitos observados com o RE geralmente são leves e transitórios. Os eventos adversos mais comuns são náusea e diarreia, comumente relatados no início do tratamento, mas que desaparecem após o terceiro mês de tratamento. Aumento na incidência de tromboembolismo venoso (TEV) (risco relativo, 1,42; intervalo de confiança, IC, 1,02, 1,98) foi relatado.<sup>61</sup> A relação causal com TEV e a utilização do RE não foram definitivamente estabelecidas. No entanto, o RE é contraindicado em pacientes com alto risco ou com história de TEV. A vigilância de dados pós-comercialização dos pacientes tratados com o RE relatou casos de síndrome de reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (< 20 para 570 mil pacientes/anos de exposição), mas uma ligação causal não foi firmemente estabelecida.<sup>62</sup> Recentemente, a European Medicines Agency (EMA) atualizou sua avaliação contraindicando o uso do RE em pacientes com história atual ou passada de evento tromboem-

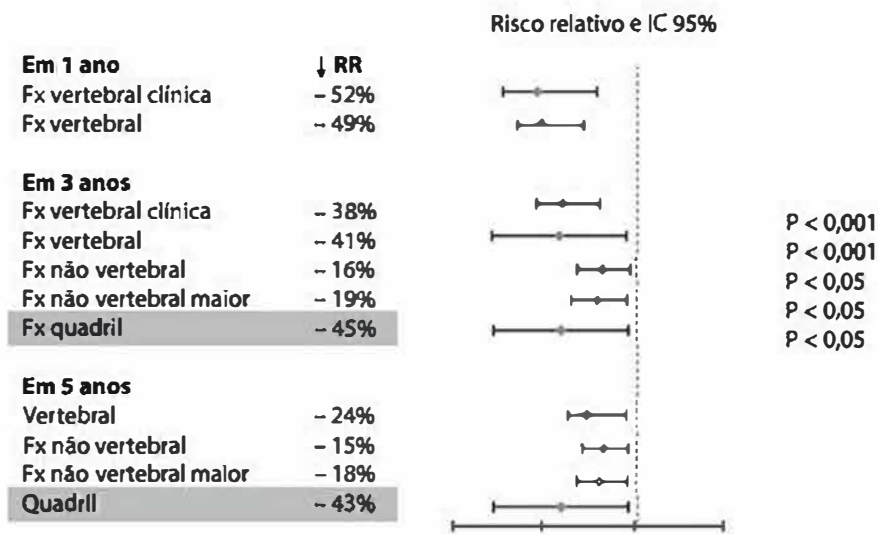


FIGURA 13 Redução do risco de fraturas com ranelato de estrôncio.

Fx: fratura.

bólico venoso, doença isquêmica cardíaca, doença arterial periférica, doença cerebrovascular e/ou em caso de hipertensão não controlada ou imobilização temporária ou permanente.<sup>63</sup>

### **Conclusão**

Com a tendência de aumento da expectativa de vida, as mulheres provavelmente viverão mais de 1/3 de suas vidas no estado de deficiência estrogênica que caracteriza a menopausa. Com a idade de 50 anos, uma em cada duas mulheres está em risco de sofrer fratura osteoporótica durante o resto de sua vida, experimentando dor, risco de incapacidade em longo prazo e aumento da mortalidade. Avançou-se significativamente no conhecimento e na abordagem dessa doença: o papel da qualidade óssea na resistência óssea e no risco de fratura é cada vez mais reconhecido; há ferramentas confiáveis para diagnosticar a doença antes da ocorrência de sua complicação (a ocorrência de uma fratura) e para estimar de forma mais precisa o risco de fratura; finalmente, podem-se usar estratégias preventivas e terapêuticas, cujas eficácia e segurança têm sido inequivocamente demonstradas em ensaios bem conduzidos, controlados e randomizados em mulheres com osteoporose pós-menopausa, com a incidência de fraturas como desfecho primário.

### **Referências bibliográficas**

1. Office of the Surgeon General (US). Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General (US): Rockville, 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45513/>.
2. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and treatment. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama* 2001; 285(6):785-95.
3. Kanis JA. WHO technical report. University of Sheffield, 2007: 66.

4. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29(6):517-22.
5. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragl S, Haddock L, Zanchetta JR et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LA-VOS). *Osteoporos Int* 2009; 20(2):275-82.
6. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jonsson PV et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int* 1999; 9(3):242-53.
7. Komatsu RS, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marília, Brazil. *J Nutr Health Aging* 2004; 8(5):362-7.
8. Castro da Rocha FA, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. *Osteoporos Int* 2003; 14(6):496-9.
9. Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JC, Costa FS et al. Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(3):907-12.
10. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359(9319):1761-67.
11. Araujo DV, Oliveira JH, Bracco OL. [Cost of osteoporotic hip fracture in the Brazilian private health care system]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(6):897-901.
12. Cooper C, Gehlbach S, Lindsay R. Pathophysiology of osteoporosis. In: Cooper C, Gehlbach S, Lindsay R (eds.). *Prevention and treatment of osteoporosis: a clinician's guide*. London: Taylor & Francis, 2005. p. 27-42.
13. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1043-51.
14. Pfellschlöter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23(1):90-119.
15. Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
16. Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone* 2003; 32(2):136-41.



17. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, 2007.
18. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I, for the Million Women Study Collaborators. Fracture Incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *Jama* 2004; 291:2212-20.
19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Jama* 2002; 288(3):321-33.
20. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8):1137-1141.
21. Brandão CM, Camargos BM, Zerbin CA, Plapler PG, Mendonça LM, Albergaria BH et al. 2008 official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry – SBDens. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53(1):107-12.
22. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348(7):618-29.
23. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess* 2014; 18(11):1-180.
24. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (Star) P-2 trial. *Jama* 2006; 295(23):2727-41.
25. Li WC, Chen YC, Yang RS, Tsao JY. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2009; 23:888-96.
26. Reginster JY, Franchimont P. Side effects of synthetic salmon calcitonin given by intranasal spray compared with intramuscular injection. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3(2):155-7.

27. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (eds.). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: The National Academies Press, 2011.
28. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *Jama* 1998; 280(24):2077-82.
29. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(23):286-96.
30. Peters BS, Martini LA. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab* 2010; 54(2):179-85.
31. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
32. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama* 2001; 286:2815-22.
33. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359(7):697-708.
34. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al.; The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Jama* 2004; 291(14):1701-12.
35. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (More) Investigators. *Jama* 1999; 282(7):637-45.
36. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et al.; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3609-17.
37. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A et al.; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9):1514-24.

38. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Gelger MJ, Grady D, Kornitzer M et al.; Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355(2):125-37.
39. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimon A, Harris S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109(4):267-76.
40. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348(9041):1535-41.
41. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama* 1999; 282(14):1344-52.
42. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (Vert) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11(1):83-91.
43. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al.; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344(5):333-40.
44. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42(1):36-42.
45. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from Bone. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3):391-401.
46. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(5):654-61.
47. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing Intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):1838-46.

48. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Bonner S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1809-22.
49. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42(5):841-7.
50. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1):2-10.
51. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al.; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25(11):2267-94.
52. Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, Siris E, Adami S, Kutler S et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the Freedom trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23:S80.
53. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the Freedom extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11):4483-92.
54. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19):1434-41.
55. Brennan TC, Rybchyn MS, Halbout P, Conlgrave AD, Mason RS. Strontium ranelate effects in human osteoblasts support its uncoupling effect on bone formation and bone resorption. *Calcif Tissue Int* 2007; 80(5 Suppl. 1):S72.
56. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol* 2007; 74(3):438-47.
57. Marie PJ. Strontium ranelate: new insights into its dual mode of action. *Bone* 2007; 40(5):S5-8.
58. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350(5):459-68.

59. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (Tropos) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2816-22.
60. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005326.
61. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008; 23(3):433-38.
62. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007; 11(4):1-134.
63. EMA. Questions and answers on the safety of Protelos/ Osseor (strontium ranelate). European Medicines Agency 2007.

### **Leitura suplementar**

1. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(5):326-39.
2. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al.; for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799.
3. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008; 18(11):827-35.
4. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: National Osteoporosis Foundation, 2005.
5. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2006; 12:436-45.

# 34 Conduta farmacológica na osteoporose

CÉSAR EDUARDO FERNANDES

MARCELO LUIS STEINER

RODOLFO STRUFALDI

LUCIANO DE MELO POMPEI

## Introdução

A abordagem de mulheres com baixa massa óssea ou risco aumentado para fratura por fragilidade deve ser ampla e multidisciplinar. O tratamento farmacológico é apenas uma das intervenções possíveis. Aspectos como orientação nutricional, de fortalecimento muscular, de prevenção de quedas, de suplementação mineral e vitamínica devem ser considerados.

O tratamento farmacológico permite a prevenção da perda de massa óssea e a prevenção primária e secundária de fraturas por fragilidade. Basicamente, mulheres com risco aumentado de fratura por fragilidade beneficiam-se do tratamento farmacológico. Entretanto, avaliar o risco futuro de uma fratura e quando considerá-lo motivo para introdução de tratamento não é simples e exige adequado conhecimento do médico.

As recomendações para tratamento de mulheres pós-menopausadas acima dos 50 anos, sugeridas pelos *guidelines* internacionais, são as seguintes:<sup>1,2</sup>

1. História prévia de fratura por fragilidade de quadril ou vértebra. A fratura pode ser clínica ou radiológica.
2. Densitometria óssea com T-score  $\leq -2,5$  desvios-padrão (DP) em quadril, colo do fêmur ou coluna vertebral.
3. Baixa massa óssea (osteopenia – T-score  $\leq -1,5$  DP e  $\geq -2,5$  DP) associada a fatores de risco para fraturas. Neste item, os *guidelines* americano e europeu recomendam a utilização do *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®), instrumento de avaliação do risco de fratura da Organização Mundial da Saúde (OMS). Entretanto, a aplicação dessa ferramenta à população brasileira apresenta limitações. A avaliação clínica dos fatores de risco para determinar o risco de fratura é recomendável, apesar de ser subjetiva.

A escolha de um medicamento específico dentre as diferentes opções existentes deve ser pautada por aspectos clínicos da paciente, eficácia antifratura nos diferentes sítios ósseos avaliados, posologia e capacidade de aderência, pela paciente, ao tratamento proposto. A seguir, serão apresentadas as opções terapêuticas para osteoporose e discutidos os aspectos relevantes do seu uso clínico.

### Tratamento farmacológico

Os medicamentos disponíveis para tratar mulheres com risco de fratura por fragilidade podem ser divididos em dois grupos: medicamentos antirreabsortivos e medicamentos anabólicos.

Os medicamentos antirreabsortivos agem no remodelamento ósseo, diminuindo a reabsorção óssea (aumentada na pós-menopausa) por meio da atuação na ação biológica dos osteoclastos. Pertencem a esse grupo de medicamentos os bisfosfonatos (BF), a terapia de reposição hormonal (TRH), os moduladores seletivos do receptor do estrógeno (SERM), a calcitonina, o denosumabe e o ranelato de estrôncio.<sup>1,2</sup>

Os medicamentos anabólicos estimulam a formação óssea e também possuem ação antirreabsortiva. Eles permitem a restauração da microarquitetura óssea, com melhor conectividade trabecular e maior espessura cortical. Novos medicamentos dessa classe estão em processo final de desenvolvimento, sendo que, até o momento, o único representante disponível para uso clínico é a teriparatida. Há autores que consideram o ranelato de estrôncio um medicamento de ação mista, com efeito tanto anabólico quanto antirreabsortivo.

### **Bisfosfonatos**

Os BF são considerados medicamentos de primeira linha na prevenção de fratura por fragilidade. Utilizados há longa data e com adequada evidência científica, demonstram boa eficácia terapêutica, segurança farmacológica e facilidade de administração.

Todos os BF são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, cujo átomo de oxigênio, que liga os dois fosfatos, é substituído por um átomo de carbono. Essa substituição torna-os resistentes à degradação biológica e aptos ao uso clínico. Na configuração molecular composta pelo átomo de carbono ligado aos dois átomos de fosfato, há a presença de duas cadeias laterais (R1 e R2), que permitem a formulação de diferentes tipos de BF. A substituição do radical 1 por um grupo hidroxila aumenta a afinidade da molécula aos cristais de cálcio, e a do radical 2 por um átomo de nitrogênio leva ao aumento da potência clínica e determina seu mecanismo de ação.<sup>3</sup>

Os BF têm afinidade com a hidroxiapatita, que está presente em grande quantidade no tecido ósseo. Do total absorvido, aproximadamente 50% chega ao tecido ósseo, concentrando-se nos sítios de remodelação ativa, e o restante é excretado pela urina.<sup>4</sup>

Nos sítios de remodelação óssea, os BF são absorvidos pelos osteoclastos. Nestas células, eles bloqueiam a cadeia enzimática do mevalonato, pela



inibição da enzima farnesil sintetase. A consequência é a ocorrência de uma desorganização citoesquelética, que afeta a capacidade biológica dos osteoclastos e também determina aumento da apoptose.<sup>3,4</sup>

A ação dos BF nos osteoclastos determina decréscimo na taxa de *turnover* ósseo, primeiramente pela diminuição da reabsorção óssea e posteriormente pela diminuição na formação óssea, já que ambos os processos (formação e reabsorção) são acoplados. Além de diminuir o remodelamento ósseo, os BF também podem melhorar a arquitetura trabecular e cortical ao agir na hipomineralização na osteoporose, aumentando a densidade mineral e reduzindo a taxa de apoptose de osteócitos.<sup>3,4</sup>

A absorção intestinal dos BF orais é baixa (cerca de 1%) e diminui na presença de alimentos, cálcio ou outros minerais. Sendo assim, a administração deve ser feita em jejum mínimo de 30 minutos, antes da primeira refeição e com um copo cheio d'água.

Os BF disponíveis para o tratamento da osteoporose são o alendronato de sódio (ALN), nas doses orais de 10 mg por dia ou 70 mg por semana; o risedronato de sódio (RIS), nas doses orais de 5 mg por dia, 35 mg por semana ou 150 mg por mês; o ibandronato de sódio (IBN), na dose oral de 150 mg por mês ou, por via endovenosa, na dose de 3 mg a cada 3 meses; e o ácido zoledrônico (AZ), com opção única endovenosa de 5 mg uma vez ao ano.<sup>1,2</sup>

A eficácia dos BF é avaliada pela sua capacidade de diminuir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais. De maneira geral, todos os BF, ministrados de maneira adequada, reduzem significativamente o risco de fraturas vertebrais. Ensaios clínicos demonstram redução no risco de fratura vertebral entre 35 e 70%.<sup>5-7</sup>

Da mesma forma, o ALN, o RIS e o AZ apresentam eficácia comprovada na diminuição do risco de fratura não vertebrais. Metanálise da Cochrane Collaboration, avaliando mulheres com osteoporose, relatou diminuição do número

de fraturas não vertebrais em 23% com ALN e em 20% com RIS.<sup>8,9</sup> E um ensaio clínico comparando AZ com placebo encontrou diminuição de 25% após 3 anos de acompanhamento.<sup>10</sup> Já o IBN apresentou benefício no tratamento de fraturas não vertebrais em uma população de alto risco (baixa densidade mineral óssea de colo femoral –  $T\text{-score} < -3,0$  DP), por análise *post hoc*.<sup>11</sup>

A opção entre um dos BF disponíveis não deve ser baseada na comparação de eficácia. Estudos frontais (*head-to-head*) para comparar a diferença de eficácia entre eles são escassos e pouco robustos. A escolha deve basear-se em critérios clínicos, posologia e capacidade de aderência ao tratamento.

Os BF são compostos seguros e seus benefícios superam os potenciais riscos. O principal evento adverso relacionado ao uso dos compostos orais é a toxicidade gastrointestinal. Pode produzir esofagite química, náuseas, prisão de ventre, flatulência, etc. Há maior incidência nas usuárias de doses diárias e preparações genéricas. Por causa desses efeitos, recomenda-se que a paciente ingira o medicamento com um copo cheio de água e não fique em decúbito antes de 30 minutos. Relatos de casos sugeriram uma relação entre BF orais e câncer de esôfago, mas essa relação não foi encontrada na análise de grandes bancos de dados.<sup>12</sup>

No medicamentoso intravenoso, os efeitos adversos comuns são: febre, calafrios, dor muscular e articular, sintomas de gripe (*síndrome flu-like*), vômitos e sintomas de fase aguda. Costumam ter intensidade de leve a moderada, com remissão em no máximo 3 dias após a aplicação. Há relatos da ocorrência de fibrilação atrial em usuários de AZ, principalmente durante a infusão do medicamento, sendo importante ponderar a indicação desse medicamento em pacientes com arritmias.<sup>7</sup> A principal via de eliminação dos BF é a renal, sendo assim contraindicado o seu uso em pacientes com insuficiência renal grave.

Os BF, como mencionado anteriormente, diminuem a taxa de remodelamento ósseo. Há preocupação de que esse efeito sobre o tecido ósseo, em

longo prazo, comprometa a estrutura óssea e diminua sua resistência. Usuárias de BF apresentam maior incidência das chamadas fraturas atípicas de fêmur (fraturas subtrocantéricas/femorais diafisárias incomuns de baixa energia) quando comparadas a não usuárias. Entretanto, a relação causal dessas fraturas com os BF não foi estabelecida. Da mesma forma, estudos experimentais, com modelos animais, não confirmam a hipótese da supressão excessiva do remodelamento ósseo com BF (“osso congelado”) e, ainda, não se observa, nos ensaios clínicos, aumento da incidência de fraturas não vertebrais em mulheres tratadas com BF por longo período.<sup>13,14</sup>

A osteoporose é uma doença crônica e o tratamento para diminuição do risco de fratura deve ser contínuo. Entretanto, há na literatura estudos sugerindo a interrupção do tratamento com BF por um período (tempo livre da droga ou *drug holiday*). O objetivo seria diminuir os efeitos negativos da supressão excessiva e contínua no remodelamento ósseo. Isso é plausível no tratamento com BF, pois eles possuem eliminação lenta do esqueleto, que determina, mesmo após a sua interrupção, um retardo na reversão dos seus efeitos biológicos sobre o tecido ósseo. A realização do *drug holiday* deve ser criteriosa, obedecendo principalmente o risco de fratura da paciente e características farmacológicas de cada tipo de BF. O monitoramento é feito anualmente por meio do exame de densitometria óssea, sendo recomendado o retorno do medicamento na ocorrência de perda significativa de massa óssea.<sup>15</sup>

### Terapia de reposição estrogênica

O estrógeno possui efeitos benéficos sobre o tecido ósseo. A TRH, independentemente da via e mesmo em pequenas doses, possui efeito preventivo na perda de massa óssea, que chega a taxas de 5% ao ano nos primeiros anos de pós-menopausa.<sup>16</sup>

Ensaios clínicos demonstram eficácia da TRH na prevenção primária de fratura por fragilidade. O Women's Health Initiative demonstrou redução de fraturas vertebrais e de quadril em 34% e de outras fraturas clínicas em 23%.<sup>17</sup> O estrógeno atua estimulando a produção de osteoprotegerina (OPG), que impede a ativação e a maturação dos osteoclastos.

A indicação da TRH para osteoporose ou prevenção primária de fratura deve ser criteriosa e considerar todos os riscos e os benefícios associados a essa terapia. Ressalta-se que a TRH não tem indicação para a prevenção secundária de fratura e os benefícios esqueléticos desaparecem depois de 1 ano de interrupção.<sup>18</sup>

Mulheres utilizando TRH por motivos extraesqueléticos e com osteoporose devem ter o seu risco de fratura monitorado. Normalmente, a associação com outra droga antifratura é dispensável, sendo restrita a casos específicos de mulheres com alto risco de fratura e com sintomas climatéricos. Entretanto, no momento de descontinuação da TRH em mulheres osteoporóticas, recomenda-se iniciar o uso de outra droga antirreabsortiva.<sup>12</sup>

### **Modulador seletivo do receptor de estrógeno**

Os SERM são um grupo de moléculas com estruturas distintas e com capacidade de ligação ao receptor estrogênico. Dependendo do tecido-alvo, podem ter ação agonista ou antagonista ao estrógeno. Cada SERM possui propriedades farmacológicas específicas, que determinam um potencial clínico individual. Não podem ser considerados drogas iguais. Aprovados para uso clínico no Brasil, há o tamoxifeno (primeira geração) e o raloxifeno (segunda geração).<sup>19</sup>

O tamoxifeno possui efeito agonista estrogênico no tecido ósseo, mas sua indicação clínica é para prevenção secundária ao câncer de mama. Já o raloxifeno, na dose de 60 mg, tem aprovação comercial para prevenção e trata-

mento da osteoporose pós-menopáusia. A sua ação agonista no receptor estrogênico do tecido ósseo estimula a produção de osteoprotegerina, que inibe a ativação e a maturação dos osteoclastos. Além disso, estudos experimentais demonstram ação na proliferação e na ativação biológica dos osteoblastos.<sup>20</sup>

Ensaio clínico comparando o raloxifeno com placebo evidenciaram redução significativa (aproximadamente 30%) no número de fraturas vertebrais e também no agravamento delas. Entretanto, a redução de fratura de quadril e fraturas não vertebrais (RR = 0,9; IC95% 0,8-1,1) não foi significativa quando comparada com a do placebo.<sup>21,22</sup>

O raloxifeno possui ação de prevenção primária para câncer de mama em mulheres com risco aumentado para câncer de mama e com osteoporose pós-menopáusia. No acompanhamento de mulheres usando esse medicamento por 8 anos, observou-se diminuição de 66% (HR = 0,34; IC95% 0,22-0,50) de câncer invasivo. No entanto, sua utilização associa-se a aumento da ocorrência de fogachose e risco aumentado para tromboembolismo venoso (RR = 3,1; IC95% 1,5-6,2).<sup>21,22</sup>

### Calcitonina

Calcitonina é um peptídeo hormonal endógeno capaz de inibir a ação biológica dos osteoclastos. A calcitonina derivada do salmão é 40 a 50 vezes mais potente que a endógena, sendo utilizada na maioria dos ensaios clínicos realizados para avaliar a capacidade terapêutica. A utilização clínica de 200 UI diárias de calcitonina mostrou boa segurança, tolerabilidade e diminuição no risco de fraturas vertebrais.<sup>23</sup> Entretanto, metanálise realizada no ano de 2002 questiona o real impacto desse medicamento nessas fraturas, e a eficácia antifratura nos sítios não vertebrais é incerta.<sup>24</sup> Vale ressaltar que estudos sugerem um efeito analgésico, independentemente da ação osteoclástica, em mulheres com fratura vertebral recente.

### Denosumabe

Na remodelação óssea, são fundamentais a diferenciação e a ativação dos osteoclastos com uso de células-tronco hematopoéticas. Esse evento depende de três moléculas: o fator estimulador de colônia dos macrófagos (M-CSF), o ativador do receptor do fator kappa B nuclear (RANK) e o seu ligante (RANK-L). A interação RANK-RANK-L é primordial para maturação e ação dos osteoclastos e é contrarregulada, por meio da inibição dessa ligação, pela OPG. Tanto o RANK como a OPG são sintetizados pelos osteoblastos, que, dependendo da sinalização, podem estimular a reabsorção ou inibi-la.<sup>25</sup>

O denosumabe é um anticorpo humano contra o RANK-L. Ele possui alta afinidade e ligação potente com o RANK-L e impede a interação com o RANK. Ensaio clínico, comparando com placebo a dose de 60 mg de denosumabe injetados via subcutânea a cada 6 meses, demonstrou redução de 68% nas fraturas vertebrais, de 20% nas fraturas não vertebrais e de 40% nas de quadril, após 36 meses de tratamento. Há evidências de manutenção do efeito terapêutico nas mulheres acompanhadas por 5 anos.<sup>26</sup>

O estudo FREEDOM fornece a avaliação mais consistente sobre a utilização clínica do denosumabe. Este medicamento pode ser considerado seguro com eventos relacionados à frequência de infecção, a doenças cardiovasculares ou a neoplasias similares ao número encontrado nas pacientes tratadas com placebo. Ressalta-se que erupções cutâneas e eczemas foram mais frequentes nas usuárias de denosumabe (3%) em comparação com o placebo (1%) ( $p < 0,001$ ). A ocorrência de celulite não relacionada ao local da punção também foi mais frequente (12 episódios com denosumabe *versus* 1 com o placebo). O risco de doenças de pele parece diminuir após o terceiro ano de uso.<sup>27</sup>

A excreção do denosumabe não é via renal, por isso ele é uma opção para pacientes com insuficiência renal. Há preocupação relativa à supressão excessiva do remodelamento ósseo por longo período. Na comparação

frontal com o ALN, o denosumabe é um inibidor mais potente de marcadores do *turnover* ósseo.<sup>28</sup> Entretanto, diferentemente do ocorrido com os BF, os efeitos terapêuticos no tecido ósseo conquistados com o denosumabe perdem-se após 1 ano de suspensão da medicação, tornando a opção do *drug holiday* não recomendada.

### Ranelato de estrôncio

O ranelato de estrôncio compreende um ânion orgânico (ranelato) e dois cátions estáveis de estrôncio. O estrôncio é um elemento vestigial no corpo humano, dos quais 99% encontram-se no tecido ósseo. A dose terapêutica de 2 g diárias por via oral fornece 8 mmols desse cátion e sua excreção é por via renal. O mecanismo de ação no tecido ósseo permanece desconhecido.<sup>2</sup>

Ensaios clínicos, com duração superior a 5 anos, demonstraram que o ranelato de estrôncio possui ação antifratura vertebral e não vertebral. Esse efeito terapêutico ocorreu independentemente da população selecionada, que variou desde mulheres com osteopenia, mulheres com idade superior a 80 anos, a mulheres com osteoporose associada ou não a fratura vertebral prévia.<sup>29,30</sup> A diminuição do risco de fratura vertebral com o uso do ranelato de estrôncio foi de 49% ao final do primeiro ano e de 24% após 5 anos. E as fraturas não vertebrais diminuíram 16% após 3 anos e 18% após 5 anos.<sup>31</sup>

A absorção do ranelato de estrôncio é diminuída pela ingesta concomitante de comida, leite e derivados. Orienta-se a ingesta antes de dormir, 2 horas após a última refeição. A utilização por pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min) é contraindicada, e os eventos adversos mais comuns são náusea e diarreia, que tendem a cessar após 3 meses de uso. Na avaliação conjunta dos resultados dos estudos fase III para tratamento de osteoporose, observou-se aumento da incidência de tromboembolismo venoso (RR = 1,42; IC95% 1,02-1,98). A relação causal entre a ação

biológica do medicamento e o desfecho de tromboembolismo é desconhecida. Recentemente, foram registrados casos da síndrome da erupção cutânea, com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que exigem suspensão imediata da medicação.<sup>32</sup>

### Teriparatida

Entre as medicações disponíveis para o tratamento da osteoporose, a teriparatida é a única que possui mecanismo de ação anabólico. Trata-se de um fragmento aminoterminal do hormônio paratireoidiano (PTH) (1-34) humano bioquimicamente sintetizado. O PTH estimula a formação e a reabsorção e pode aumentar ou diminuir a massa óssea, dependendo da forma de administração. A sua administração contínua resulta no aumento persistente da concentração sérica do PTH, o que leva a um aumento da reabsorção óssea. A administração diária determina elevações transitórias na concentração desse hormônio, estimula de maneira intermitente o osteoblasto e tem ação anabólica no tecido ósseo.<sup>33</sup>

A dose da teriparatida é de 20 mcg em injeções subcutâneas diárias. O efeito anabólico permite a restauração da microarquitetura óssea, incluindo melhor conectividade trabecular e maior espessura cortical. Há também benefício relacionado à diminuição no risco de fratura vertebral e não vertebral. Ensaio clínico avaliando mulheres com fraturas prévias e idade média de 70 anos utilizando randomicamente teriparatida ou placebo demonstrou uma diminuição de 65% no risco de fratura vertebral e de 40% no de não vertebral quando comparada ao placebo.<sup>34</sup>

Os efeitos colaterais mais encontrados são: tonturas, câibras nas pernas, vermelhidão e irritação no local da injeção, dor de cabeça, náuseas, artalgias, mialgias, letargias e fraqueza. Estudos realizados em roedores mostraram que a administração de altas doses aumentou o risco para osteossarcoma.<sup>34</sup>



Pacientes candidatas a esse tratamento têm alto risco de fraturas relacionadas à osteoporose, incluindo fraturas por compressão vertebral, associado a densidade mineral óssea na faixa da osteoporose ou densitometria óssea com *T-score* inferior a -3,0 DP. Ou seja, são mulheres com o tecido ósseo comprometido e/ou com potencial de tratamento por medicamento antirreabsortivo diminuído. O curso do tratamento com teriparatida é de 18 a 24 meses, em função da duração dos testes iniciais de fraturas e em virtude de o efeito parecer diminuir após esse período.<sup>34</sup>

TABELA 1 Eficácia antifratura dos tratamentos mais comuns para osteoporose pós-menopáusia conforme ensaios clínicos<sup>2</sup> (adaptado)

	Efeito no risco de fratura vertebral		Efeito no risco de fratura não vertebral	
	Osteoporose	Osteoporose estabelecida <sup>a</sup>	Osteoporose	Osteoporose estabelecida <sup>a</sup>
Alendronato	+	+	ENA	+ (inclui quadril)
Risendronato	+	+	ENA	+ (inclui quadril)
Ibandronato	ENA	+	ENA	+ <sup>b</sup>
Ácido zoledrônico	+	+	ENA	+ <sup>c</sup>
TRH	+	+	+	+ (inclui quadril)
Raloxifeno	+	+	ENA	ENA
Teriparatida	ENA	+	ENA	+
Ranelato de estrôncio	+	+	+ (inclui quadril) <sup>b</sup>	+ (inclui quadril) <sup>b</sup>
Denosumabe	+	+ <sup>c</sup>	+ (inclui quadril)	+

ENA: evidência não disponível; +: droga efetiva.  
<sup>a</sup> Mulheres com fratura vertebral prévia.  
<sup>b</sup> Evidência em grupos específicos (análise *post hoc*).  
<sup>c</sup> Grupo misto de mulheres com e sem fraturas vertebrais prévias.

## Referências bibliográficas

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25(10):2359-81.
2. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(1):23-57.
3. Papapoulos SE. Bisphosphonates actions: physical chemistry revisited. *Bone* 2006;38:613-16.
4. Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2004;75:451-61.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(14):1344-52.
7. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
8. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004523.
9. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001155.
10. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pfeifer CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):1799-809.
11. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241-9.
12. Pazianas M, Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone* 2011;49(1):103-10.

13. Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone* 2006;39(4):872-9.
14. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, Chavassieux P, Roux JP, Portero-Muzy N, et al. Microcrack frequency and bone remodelling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1502-9.
15. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1555-65.
16. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(4):1015-30.
17. Cauley JA, Robbins J, Chen Z. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290(13):1729-38.
18. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4914-23.
19. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric* 2012;15(6):513-23.
20. Taranta A, Brama M, Teti A, De Luca V, Scandurra R, Spera G et al. The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity in vitro. *Bone* 2002;30(2):368-76.
21. Ettinger B1, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
22. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20(9):1514-24.
23. Plosker GL, McTavish D. Intranasal calcitonin (salmon calcitonin). A review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 1996;8:378-400.
24. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.

25. Zupan J, Komadina R, Marc J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues. *J Biomed Sci* 2012;19(1):28.
26. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
27. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27(3):694-701.
28. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-61.
29. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
30. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816-22.
31. Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22(6):1659-67.
32. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007;11:1-134.
33. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1932-41.
34. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41.

# 35 Perda gestacional de repetição

CLÁUDIA NAVARRO CARVALHO DUARTE LEMOS

ELAINE CRISTINA FONTES DE OLIVEIRA

INES KATERINA DAMASCENO CAVALLO CRUZEIRO

## Introdução

Aproximadamente 50% das concepções são perdidas, e a grande maioria não é reconhecida clinicamente, pois ocorre antes ou durante a menstruação. O abortamento acontece em 1 a 15% das gravidezes reconhecidas clinicamente, sendo que em 90% das vezes ocorre antes de 12 a 14 semanas e apenas 2 a 5% após esse período. A maioria das perdas gestacionais é esporádica, 10 a 20% dos casais terão um abortamento durante algum período da sua vida reprodutiva.<sup>1</sup> Entretanto, a incidência de abortamento clínico evidente aumenta de 15%, quando não há história de abortamento prévio, para 25 a 46%, quando há história de três ou mais abortamentos consecutivos.<sup>2</sup>

Perda gestacional de repetição (PGR) é uma condição clínica que afeta cerca de 3% dos casais que tentam conceber quando se considera pelo menos duas perdas e cerca de 1% quando acima de três perdas.<sup>3,4</sup> A idade materna é o principal determinante isolado de abortamentos na população ge-

ral e, em pacientes com PGR, a incidência em mulheres abaixo de 25 anos é de aproximadamente 1,2%, enquanto em mulheres acima de 45 anos pode chegar a 50%.<sup>4</sup> Mulheres com PGR têm em geral perdas pré-embrionárias e embrionárias; já morte fetal recorrente é um evento raro.

O risco de PGR também aumenta com a idade materna e o número de perdas consecutivas. A idade materna é fator de risco independente para abortamento em virtude do maior risco de embriões cromossomicamente anormais.<sup>2,3</sup> Esse risco aumenta progressivamente, mas piora após 35 anos, sendo de 9% entre 20 e 24 anos e atingindo 75% em mulheres acima de 45 anos. O prognóstico não melhora para casais com história de parto com feto vivo anterior.<sup>5</sup>

### Definição

A PGR é classicamente definida como três ou mais perdas gestacionais antes de 20 semanas de gestação. Entretanto, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) considera a presença de duas ou mais perdas em sua definição, enquanto a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) considera três ou mais perdas. Vários estudos indicam que o risco de um novo abortamento espontâneo após duas perdas consecutivas é semelhante àquele após três perdas sucessivas, sendo razoável iniciar uma avaliação após dois ou mais abortamentos espontâneos consecutivos, especialmente em mulheres acima de 35 anos ou com dificuldade para engravidar.<sup>3</sup>

Gravidez clínica é aquela documentada por meio de sinais ultrassonográficos ou histopatológicos, não incluindo gestação ectópica e molar. Considera-se gravidez bioquímica aquela diagnosticada apenas pela elevação sérica de beta-hCG, que se interrompe mais precocemente. Perdas bioquímicas são extremamente comuns na população, podendo atingir cerca de 60

a 80% das gravidezes, não sendo incluídas no diagnóstico das PGR. Deve-se considerar apenas gravidez clínica.<sup>6</sup>

Perda gestacional precoce inclui abortamentos que ocorrem antes de 12 semanas de gestação, e as perdas tardias são aquelas que ocorrem após 12 semanas.

A PGR pode ser dividida em primária – mulheres com perdas consecutivas e nenhuma gravidez bem-sucedida anteriormente –, secundária – perdas após parto anterior com feto vivo – ou terciária – perdas múltiplas intercaladas com gestações normais.<sup>1,4</sup>

### **Causas**

Algumas mulheres irão apresentar PGR ao acaso e não terão nenhuma outra anormalidade identificável, além de aneuploidias. Essas pacientes são saudáveis, com propedêutica toda normal, sendo classificadas como PGR de causa inexplicada.<sup>4</sup> Elas podem atingir cerca de 50% dos casos e representam um grupo bastante heterogêneo, no qual algumas terão PGR atribuíveis somente ao acaso, como citado anteriormente, enquanto outras irão apresentar um estado patológico genuíno, que não pode ser identificado com os protocolos investigativos atuais. A PGR tem sido associada a anomalias cromossômicas no casal ou no embrião, desordens trombofílicas maternas, anormalidades estruturais uterinas, disfunção imune materna, anormalidades endocrinológicas e fatores ambientais (Tabela 1).<sup>2,3,5</sup>

### **Anormalidades genéticas e cromossômicas**

Cerca de 4,7% dos casais com dois ou mais abortamentos apresentam translocação balanceada recíproca (troca de 2 segmentos terminais de diferentes cromossomos) ou robertsoniana (fusão cêntrica de 2 cromossomos acrocêntricos).<sup>7</sup> Carreadores de translocações recíprocas balanceadas são fenotipi-

**TABELA 1** Fatores etiológicos de abortamento e associação com perda gestacional de repetição

Fator etiológico	Associação com PGR
Causas Inexplcadas	Indefinida
Anormalidades genéticas nos pais	Presente
Anomalias uterinas	
Malformações uterinas: útero septado	Presente
Útero didelfo, bicorno, unícorno	Não associado
Aderências intrauterinas (sinéquias)	Presente
Miomatose uterina: submucoso	Presente
Intramurais grandes	Controverso
Incompetência Istmocervical	Provável
Fatores hormonais	
Síndrome dos ovários policísticos e/ou resistência à Insulina	Controverso
Defeitos de fase lútea	Provável
Defeito endometrial primário	Indefinido
Doenças tireoidianas	Controverso
Hiperprolactinemias	Indefinido
Diabete melito descontrolado	Controverso
Fatores Imunológicos	
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	Presente
Disfunção aloimune	Controverso
Trombofilias hereditárias	Controverso
Infecções	Não associada
Obesidade	Provável
Fatores ambientais	
Cafeína, álcool, tabaco, drogas	Não associado
Fatores psicológicos	Provável

camente normais, mas 50 a 70% de seus gametas e embriões são portadores de translocações não balanceadas. Estudo tipo caso–controle publicado por Sugiura–Ogasawara et al. demonstrou que casais que apresentam PGR



e são portadores de translocações não balanceadas apresentam pior prognóstico gestacional.<sup>7</sup>

Alterações genéticas estão presentes em 50 a 70% dos produtos da concepção, sendo as mais comuns as trissomias dos cromossomos 13, 14, 15, 16, 21 e 22, seguidas pelas monossomias X. As monossomias autossômicas são raras e geralmente ocorrem em abortos pré-clínicos. Essas anomalias, chamadas *de novo*, são mutações genéticas que os pais não possuem ou transmitem e habitualmente não se repetem e são a principal causa de abortamento esporádico do primeiro trimestre.

Em estudo recente sobre PGR, as aneuploidias nos produtos de concepção representaram 78% da etiologia das perdas em mulheres acima de 35 anos.<sup>8</sup>

Estudos mostram que a prevalência de PGR em parentes de primeiro grau de mulheres com PGR inexplicada é mais alta que no grupo-controle, cerca de seis vezes maior que o da população em geral, podendo, portanto, tratar-se de uma herança poligênica.<sup>9</sup>

## Anormalidades uterinas

### Malformações congênitas

Malformações congênitas do trato reprodutivo resultam da falência bilateral completa do alongamento, fusão, canalização ou reabsorção dos ductos müllerianos. Estão presentes em 8 a 10% das mulheres com três ou mais perdas que realizam histerossalpingografia ou histeroscopia. Os possíveis mecanismos relacionados à perda são vascularização inadequada, comprometendo o desenvolvimento da placenta, e redução do volume intraluminal.<sup>10</sup>

As anormalidades anatômicas uterinas estão associadas principalmente a perdas do segundo trimestre, má apresentação fetal, parto prematuro e aumento das taxas de cesariana. O útero septado é a anomalia uterina mais relacionada à PGR. Os estudos demonstram taxa de abortamento de até 65%

nesses casos. O septo é composto de tecido fibromuscular, pobremente vascularizado, o que compromete a decídua e o desenvolvimento placentário.

Outras anormalidades congênitas, como útero didelfo, bicornio e unicornio, estão relacionadas a perdas tardias e partos prematuros, mas não à PGR. Uma revisão de grande número de estudos evidenciou uma incidência média de 4,3% de anomalias congênitas uterinas em mulheres férteis e 12,6% em mulheres com PGR.<sup>3</sup>

#### Aderências intrauterinas

O trauma intrauterino resultante de curetagem endometrial ou endometrite está associado ao risco de desenvolvimento de aderências intrauterinas (sinéquias), cuja gravidade varia de mínima a completa obstrução da cavidade endometrial. O termo “síndrome de Asherman” é usado para descrever aderências intrauterinas completas, associadas a oligomenorreia ou amenorreia. Sabe-se que a responsividade endometrial aos hormônios esteroides é reduzida em áreas atingidas por aderências ou fibrose, mesmo em casos de sinéquias parciais, o que contribui tanto para infertilidade como para PGR.<sup>3</sup>

#### Leiomioma

Não existem dúvidas do papel do leiomioma submucoso na etiologia da PGR. Da mesma maneira, é sabido que miomas subserosos não são responsáveis pela PGR. Leiomiomas intramurais pequenos e que não distorcem a cavidade também não promovem a PGR. Entretanto, o assunto ainda permanece controverso em relação aos miomas intramurais de grande tamanho. Segundo alguns autores, leiomiomas muito grandes poderiam piorar o prognóstico gestacional, mesmo não atingindo a cavidade uterina.<sup>5,9,10</sup>

### Incompetência Istmocervical

É uma anomalia congênita ou adquirida associada à PGR. O diagnóstico é baseado na história clínica de dilatação indolor da cérvix por causa da incapacidade do colo uterino de reter a gestação. É responsável mais frequentemente por perdas de segundo trimestre. Está associada a anomalias congênitas uterinas como útero bicornu ou útero septado, mas, em geral, existe o histórico médico de trauma cirúrgico da cérvix por conização, cirurgias de alta frequência, dilatação da cérvix durante término da gravidez (curetagem uterina) ou lacerações obstétricas.<sup>2,9,10</sup>

### Fatores hormonais

#### Ovários policísticos e resistência à Insulina

A imagem ultrassonográfica de ovários policísticos não é fator preditivo de perda gestacional em mulheres normovulatórias com PGR que engravidam espontaneamente.<sup>11</sup> Mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) parecem apresentar maior incidência de abortamento, apesar de a prevalência exata ainda permanecer incerta.<sup>13</sup> Um aumento no nível sérico de testosterona não parece estar relacionado com maior incidência de abortamento.<sup>11,13</sup>

A resistência à insulina (RI) também parece ser um fator de risco isolado significativo para perda gestacional. Metanálise recente citada por Jee e Davies<sup>11</sup> concluiu que a RI está associada com a suscetibilidade à PGR. Segundo Smith e Schust, várias das anormalidades observadas em pacientes com SOP foram independentemente associadas com PGR, incluindo RI, hiperandrogenismo e obesidade.<sup>12</sup> Alguns autores sugerem o estudo do metabolismo da insulina na propedêutica da PGR, citando que a RI pode aumentar até 27% o risco de PGR.<sup>13</sup>

### Defeito de fase lútea

Uma fase lútea normal é caracterizada por crescimento glandular endometrial mediado pelo estradiol da fase proliferativa anterior, um pico de LH adequado no período ovulatório, seguido da produção adequada de progesterona pelo corpo lúteo com uma resposta endometrial apropriada. A fase lútea inicia-se com o pico de LH e deve durar idealmente 14 dias em um ciclo no qual não ocorreu gravidez.<sup>13</sup> Um aumento dramático na secreção de progesterona ocorre na fase de implantação, entre os dias 19 e 23 de um ciclo de 28 dias (chamado de janela de implantação). Teorias para uma fase lútea inadequada ou insuficiente incluem: um crescimento folicular anormal, uma função inadequada do corpo lúteo ou uma resposta endometrial alterada à progesterona.<sup>12</sup> Esse mecanismo, na verdade, aparece em uma série de endocrinopatias, como na hiperprolactinemia e no hipotireoidismo. Apesar da variabilidade de critérios diagnósticos, o que dificulta quantificar a fase lútea, a fase lútea deficiente parece estar presente em 12 a 28% dos casos de PGR.<sup>12,13</sup>

### Defeito endometrial primário

Grande número de estudos morfológicos e imuno-histoquímicos sugere que um defeito endometrial primário poderia estar presente em pacientes com PGR. A expressão aumentada de citocinas pré-implantação poderia ser responsável pela implantação de embriões de pior qualidade, aumentando a chance de perda gestacional.<sup>3</sup>

### Doença tireoidiana

A gestação normal exerce uma alteração importante na função e na regulação dos hormônios tireoidianos. Apesar de valores séricos de TSH entre 4 e 5 mIU/mL já terem sido considerados normais, existe um consenso de que na gestação, os valores devem permanecer abaixo de 2,5 mIU/mL. O hipoti-

reoidismo clínico e o subclínico não tratados associam-se com maiores taxas de PGR.<sup>12,13</sup> Entre mulheres grávidas, a prevalência de doença tireoidiana autoimune ocorre entre 5 e 20%, dependendo da população estudada. Mulheres com níveis elevados de anticorpo antitireoidiano (antiTPO) apresentam maior chance de desenvolverem hipotireoidismo. Estudos observacionais e metanálises mostraram que gestantes portadoras de anticorpos antiTPO apresentam incidência elevada de abortamento.<sup>12</sup> Outros autores consideram controversa essa associação.<sup>11</sup>

#### Hiperprolactinemia

A prolactina desempenha papel tanto na ovulação quanto na maturação endometrial. A hiperprolactinemia pode estar associada à PGR por meio de alterações no eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano, resultando em prejuízo da foliculogênese e maturação oocitária e/ou encurtamento da fase lútea.<sup>3,11</sup>

#### Diabete melito pré-gestacional

Diabete bem controlado não causa PGR. Pacientes com controle glicêmico inadequado têm um aumento do risco de aborto espontâneo, que é reduzido quando a mulher torna-se euglicêmica pré-conceptualmente.<sup>3,4,13</sup>

#### Fatores imunológicos

##### Síndrome do anticorpo antifosfolípide

Cinco a vinte por cento de pacientes com PGR tem teste positivo para anticorpos antifosfolípidos, que têm vários efeitos deletérios no trofoblasto.<sup>8</sup> Alguns autores relatam que a pesquisa mais apurada poderia diagnosticar essa síndrome em até 42% de pacientes com PGR.<sup>3,11</sup> Entre as causas diagnosticáveis de PGR, a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é a mais importante por poder ser tratada.<sup>8</sup>

Recomendações recentes indicam a pesquisa de anticorpos antifosfolípides em pacientes com três ou mais perdas gestacionais inexplicadas antes de 10 semanas de gestação, quando anormalidades maternas anatômicas ou hormonais e alterações cromossômicas maternas e paternas já foram excluídas.<sup>9</sup> A pesquisa positiva de apenas um anticorpo em uma ocasião isolada não é diagnóstico de SAF, em virtude de sua baixa especificidade.

**TABELA 2** Critérios de classificação de síndrome de anticorpos antifosfolípides – consenso Internacional

Diagnóstico confirmado: 1 critério clínico + 1 critério laboratorial	
Critérios clínicos:	
1. Trombose vascular	
2. Morbidade gestacional	Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfollogicamente normal após 10ª semana de gestação
	Um ou mais partos prematuros de recém-nascido morfollogicamente normal antes de 34 semanas de gestação, por causa de pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia ou insuficiência placentária
	Três ou mais abortamentos consecutivos antes de 10 semanas de gestação após a exclusão de alterações morfológicas e hormonais maternas e cromossômicas maternas e paternas
Critérios laboratoriais:	
1. Presença de anticoagulante lúpico no plasma em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo	
2. Presença de anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM no plasma em titulações média ou alta em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo	
3. Presença de anticorpo anti-b2 glicoproteína IIgG ou IgM no soro ou no plasma em titulação média ou alta em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo	

### Disfunção aloimune

Durante a gestação, o sistema imune materno deve passar por alterações para que tolere o conceito semialogênico. Mecanismos locais e sistêmicos são responsáveis por alterar a resposta imune. O papel da aloimunidade na PGR ainda permanece controverso.<sup>14,15</sup> Estudos que investigaram a correlação entre fatores aloimunes e PGR são inconsistentes e não reproduzíveis.

### Trombofilias

Trombofilia é definida como tendência à trombose, e essa anormalidade parece ter um efeito negativo no crescimento e na função do trofoblasto. O mecanismo presumível parece ser a trombose na circulação uteroplacentária.

Essas desordens pró-trombóticas podem ser inerentes ou adquiridas. As inerentes incluem mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina, mutação do gene metileno-tetraidrofolato redutase (*MTHFR*), deficiência de anticoagulantes naturais, como proteína C, proteína S e antitrombina, e parecem estar associadas à PGR, principalmente às perdas fetais tardias. Existe grande e controversa literatura sobre a relação entre trombofilia e PGR. Para alguns autores, existe uma relação entre a mutação do gene *MTHFR* e a PGR,<sup>15</sup> enquanto outros ainda consideram essa relação controversa (nível II).<sup>11</sup>

A ASRM considera a existência de fator causal entre trombofilias hereditárias e perdas gestacionais ainda um tema controverso e, embora essa associação tenha sido sugerida, os estudos de coorte prospectivos citados por ela têm falhado em confirmar essa associação.<sup>3</sup>

### Infecção

Para quaisquer agentes infecciosos serem responsáveis por abortamento de repetição, deveriam ser capazes de persistir no trato genital feminino e causar poucos sintomas.<sup>3</sup>

Nenhum patógeno foi indicado como causador de PGR,<sup>14</sup> embora a presença de vaginose bacteriana durante o primeiro trimestre da gravidez possa ser um fator de risco para abortamento tardio e parto prematuro.<sup>11</sup> Outras infecções bacterianas podem ser causas de abortamentos isolados, mas não de PGR.<sup>14</sup>

### Obesidade

Há um aumento do número de abortamento entre em mulheres obesas quando comparadas a mulheres com peso normal. Mulheres com índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> têm probabilidade 20% a mais de abortarem e um risco três vezes maior de apresentarem PGR.<sup>10,12</sup> A presença de RI em mulheres obesas também contribui para aumentar o risco de abortamento recorrente.<sup>3,10</sup>

### Fatores ambientais

O efeito da exposição ambiental na PGR é motivo de debate por causa dos vários fatores de confusão presentes nos estudos. Análises sugerem que ingestão de cafeína acima de 300 mg/dia e consumo de álcool em altas doses aumentam significativamente o risco de abortamento, mas não existem evidências concretas sobre sua relação com PGR.<sup>2,3,14</sup> O hábito de fumar tem um efeito direto na função do trofoblasto e está associado como um fator dose-dependente do aumento do risco de abortamento. O uso de cocaína confere um risco independente de perda gestacional, já o álcool apresenta efeitos adversos na fertilidade e no desenvolvimento fetal.<sup>3,11,14</sup>

### Fatores psicológicos

Pacientes com PGR têm predisposição a sentimentos de raiva, depressão, ansiedade, culpa e tristeza.<sup>3</sup> Estudos sugerem uma relação entre fatores psicológicos e PGR. O fato de o suporte psicológico, chamado de *tender loving*



care, melhorar as taxas de gravidez sugere um papel dos fatores psicológicos na PGR.<sup>10,16</sup>

### **Diagnóstico**

Muitas vezes, torna-se um desafio para o médico saber quantos abortos a paciente realmente apresentou. Estudo mostrou que apenas 71% de mulheres que relataram estar sofrendo uma perda gestacional estavam comprovadamente grávidas. Por isso, o diagnóstico de PGR deve incluir apenas as perdas de gestações comprovadas, por ultrassonografia ou histopatologia. A avaliação de mulheres saudáveis após uma única perda não é recomendada, pois na maioria das vezes trata-se de um evento esporádico. O risco de nova perda após dois abortamentos é em média 17 a 24% e após três abortamentos consecutivos é entre 25 e 46%, sendo maior com o aumento da idade materna. Por isso, a avaliação diagnóstica já está indicada após o segundo abortamento, principalmente em pacientes com idade mais avançada, acima de 35 anos.<sup>3,11</sup>

O diagnóstico baseia-se em anamnese estruturada e detalhada, exame físico e exames complementares.

Na história clínica, devem ser pesquisados: idade da paciente, padrão e trimestre da perda gestacional anterior, presença de embrião ou feto vivo, complicações, achados ultrassonográficos, resultados anatomopatológicos e cariótipo da perda. Exposição ambiental a toxinas e drogas ilícitas, uso de álcool, cigarro e cafeína, além de infecções ginecológicas ou obstétricas anteriores devem ser avaliados. Inclui também a pesquisa de fatores associados a SAF, história de consanguinidade do casal, história familiar de PGR ou síndromes associadas a perdas embrionárias ou fetais, assim como exames e tratamentos anteriores.

O exame físico deve incluir avaliação tireoidiana (aumento ou presença de bócio), avaliação das mamas (galactorreia) e verificação da presença de

hirsutismo, que podem indicar disfunção tireoidiana, hiperprolactinemia ou SOP. Deve-se avaliar o IMC. O exame pélvico deve incluir avaliação da cérvix, se a paciente tem história de exposição ao dietilbestrol ou cirurgia cervical anterior. O aumento uterino pode estar associado a leiomioma.

### **Exames complementares**

A propedêutica complementar pode ser guiada pela história clínica da paciente. A seguir estão listados os exames para diagnosticar as possíveis causas das PGR.

### **Anormalidades cromossômicas e genéticas**

A pesquisa de fatores genéticos pode ser realizada no casal ou no conceito. Como citado anteriormente, em casos de abortamento precoce, a pesquisa do cariótipo do conceito pode mostrar alterações cromossômicas em até 70% das vezes, principalmente em pacientes com idade mais avançada.<sup>3</sup> Apesar de essa ser a principal causa diagnosticada de abortamento, sua ocorrência pode ser ao acaso, e estudo recente mostrou que conceitos de pacientes com PGR e cariótipos fetais alterados apresentam maior chance de terem nascidos vivos, sugerindo que um cariótipo alterado no conceito pode ser indicativo de bom prognóstico.<sup>3,7</sup> Como a ocorrência de um cariótipo alterado pode ser ao acaso e não significa que o fato ocorrerá novamente, alguns autores não indicam esse exame rotineiramente. Por outro lado, se o cariótipo encontrado for aneuploidia, nenhuma avaliação adicional ou tratamento seriam recomendados, porque a causa da perda seria conhecida.<sup>11</sup>

A pesquisa do cariótipo do casal é importante para diagnosticar possíveis translocações balanceadas e orientá-lo em relação a futuras gestações. A possibilidade de nascidos vivos em casais com cariótipos alterados e PGR é bem menor que em casais com cariótipos normais.<sup>15</sup>

### Anormalidades uterinas

A avaliação uterina inicial deve ser realizada pela ultrassonografia endovaginal, que é um método simples, de baixo custo e de fácil acesso.<sup>15</sup> A ressonância magnética (RM) ou a ultrassonografia (US) 3D podem ser necessárias para definir o contorno externo uterino e fazer o diagnóstico diferencial entre útero bicornio e útero septado. Esse diagnóstico torna-se importante, pois a conduta no útero septado deve ser cirúrgica, enquanto no útero bicornio, a conduta geralmente é conservadora. Histeroscopia é o padrão-ouro na avaliação da cavidade uterina.

### Fatores hormonais

Síndrome dos ovários policísticos, resistência à insulina e diabetes mellito  
O diagnóstico de SOP e RI foram abordados em capítulos específicos.

### Defeito de fase lútea

CrITÉRIOS diagnÓsticos consistentes e confiáveis para o defeito de fase lútea (DFL) estão mudando, e, atualmente, nenhuma modalidade diagnÓstica é internacionalmente aceita.<sup>12</sup> Apesar de o datamento histolÓgico do endométrio ser historicamente considerado o padrão-ouro no diagnÓstico de fase lútea inadequada, a acurácia desse método apresenta suspeição por causa da grande variabilidade inter e intraobservador. Os nÍveis de progesterona apresentam grandes flutuações durante o dia, o que compromete essa dosagem como diagnÓstico, apesar de a dosagem seriada de progesterona sérica parecer ser a mais útil e viável, devendo ser realizada por duas vezes após o 20º dia do ciclo (nÍvel III).<sup>11</sup> A mensuração de progesterona na fase lútea é considerada anormal se os valores estiverem abaixo de 10 ng/mL.<sup>10</sup>

### Doença tireoidiana

A dosagem de TSH deve ser realizada em todas as pacientes com PGR, e devem ser considerados normais níveis iguais ou abaixo de 2,5 mIU/mL.<sup>1,3,11,13</sup>

A dosagem rotineira de antiTPO permanece controversa, mas alguns autores sugerem que deva ser realizada em todas as gestantes com PGR, e, em caso de positividade, a dosagem de TSH deve ser repetida posteriormente.<sup>12</sup> A ASRM não recomenda a dosagem desse anticorpo rotineira.<sup>3</sup>

### Hiperprolactinemia

O diagnóstico de hiperprolactinemia deve ser realizado pela dosagem sérica de prolactina, pelo menos em duas ocasiões, seguindo as orientações de coleta. Em caso de valores elevados, deve ser realizada a dosagem de macroprolactina. Os valores de referência irão variar de acordo com o método empregado.

### Síndrome do anticorpo antifosfolípide

O diagnóstico de SAF encontra-se descrito na Tabela 2.

### Trombofilias

A maioria dos autores não indica a realização rotineira de pesquisa de trombofilia em pacientes com PGR (nível I).<sup>11,14,15</sup> Para a ASRM, a pesquisa deve ser feita em pacientes com história de tromboembolismo ocorrido em situações sem risco (p.ex., cirurgia) ou que apresentem parentes sabidamente portadores de trombofilia.<sup>3</sup> Esse diagnóstico é realizado pela pesquisa de mutação do fator V de Leiden, mutação da protrombina, proteína C, proteína S e antitrombina. A mutação da MTHFR não deve ser realizada rotineiramente.<sup>14,15</sup>

Infecções

Apesar da possível ligação entre vaginose bacteriana e perdas gestacionais, não há recomendação para nenhum exame específico para mulheres com PGR.<sup>3,15</sup>

TABELA 3 Grau de recomendação e força de evidência (GRFE) para propedêutica dos casais com perda gestacional de repetição

Propedêutica	Recomendação (GRFE)
Cariótipo do conceito	Controverso (C)
Cariótipo dos pais	Indicada (A)
Avaliação das anomalias uterinas (US3D, RM, histeroscopia, histerossalpingografia ou histerossonografia)	Indicada (A)
Defeito de fase lútea (dosagem de progesterona sérica)	Controverso (C)
Dosagem de TSH	Indicada (A)
Dosagem de antiTPO	Controversa (C)
Prolactina sérica	Controversa (C)
Pesquisa de SAF	Indicada (A)
Pesquisa rotineira de trombofilias	Não indicada (A)
Pesquisa de infecções	Controversa (C)

TSH: hormônio tireoestimulante; SAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide; US: ultrassonografia; RM: ressonância magnética.

Conduta

As recomendações terapêuticas nas PGR são baseadas na experiência clínica e em estudos observacionais, pois há poucos estudos de alta qualidade. As intervenções terapêuticas são norteadas de acordo com a causa. Em todos os casos, o suporte emocional é importante no cuidado dos casais e pode aumentar o sucesso terapêutico.

### Anormalidades genéticas e cromossômicas

Os casais que apresentam alterações genéticas e cromossômicas em um ou ambos os parceiros devem ser encaminhados para aconselhamento genético em razão da probabilidade de terem um feto com alterações. Devem ser discutidos os riscos de abortamento, de ter uma prole cromossomicamente anormal com fenótipo normal ou anormal e o estado carreador de defeitos cromossômicos.

Casais com alterações no cariótipo devem ser aconselhados a realizar estudo genético pré-natal, como amniocentese e biópsia de vilos coriais, para determinação do cariótipo fetal. Para a ASRM, a fertilização *in vitro* com diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) poderá ser usada para evitar a transferência e a implantação de embriões afetados, principalmente nos casos de casais portadores de translocações robertsonianas.<sup>15</sup> Já em relação ao *screening* pré-implantacional (PGS), não existem evidências de melhora das taxas de nascidos vivos em casais com história de perda de repetição.<sup>15</sup>

A opção de tratamento deve se basear não apenas no cariótipo do casal, mas também no produto do abortamento, que pode ser euploide, aneuploide ou apresentar translocação. Como dito anteriormente, a presença de aneuploidia no estudo do aborto sugere ter sido uma ocorrência ao acaso, o que irá apresentar melhor prognóstico para o casal.<sup>3,8</sup>

No caso de translocações não balanceadas, a doação de gametas e adoção são métodos de prevenção de concepção de um embrião acometido.<sup>3</sup>

### Anormalidades uterinas

Em pacientes com PGR e malformações uterinas estruturais, o restabelecimento da anatomia normal melhora o prognóstico gestacional. A ressecção via histeroscópica do septo uterino e dos leiomiomas submucosos melhora o prognóstico gestacional (nível II), enquanto não existem evidências suficientes que comprovem a melhora do prognóstico após a retirada de pequenos pólipos e sinéquias.<sup>13,15</sup>

Estudos observacionais com correção de septo uterino demonstram redução da taxa de abortamento de 84% (antes da cirurgia) para 12% (após a cirurgia).<sup>3,9,10</sup>

O valor da cerclagem profilática em mulheres com anomalias uterinas mas sem história de perda gestacional de segundo trimestre é controverso.<sup>13,15</sup>

Nos casos de insuficiência istmocervical e perdas anteriores, a cerclagem uterina deve ser realizada (nível III). A medida do colo uterino por ultrassonografia após 24 semanas pode detectar encurtamento do colo e, quando essa medida for menor que 25 mm, o uso da progesterona vaginal ou de pessário pode diminuir o risco de perda fetal tardia.<sup>15</sup>

O útero de substituição é uma opção para defeitos uterinos irreparáveis.

### Síndrome dos ovários policísticos

Em estudos observacionais, o uso de agentes sensibilizantes de insulina, como a metformina, reduziu a perda fetal em pacientes inférteis com SOP quando usado antes e durante a gravidez. Em contraste, um estudo randomizado não mostrou diminuição da perda fetal com o uso da metformina antes da gestação. Entretanto, nesse estudo, o uso de metformina foi descontinuado com o diagnóstico de gravidez.<sup>13</sup> Não se sabe se a continuação do uso da metformina durante a gestação nesses estudos teria demonstrado um resultado positivo na diminuição das PGR.<sup>12</sup> Metformina mostrou resultados positivos em pacientes com PFR e alteração nos índices glicêmicos.<sup>12</sup> No geral, a eficácia da metformina para redução desse risco ainda não foi confirmada e, com certeza, a perda de peso em pacientes obesas irá diminuir a RI com consequente melhora nos resultados gestacionais.<sup>11,12</sup>

### Defeito de fase lútea

A falta de consenso no diagnóstico de DFL torna difícil a definição de uma conduta correta. As opções de tratamento são muitas, variando desde a esti-

mulação ovariana, em uma tentativa de melhora da qualidade folicular com consequente melhora na qualidade do corpo lúteo, até a suplementação da fase lútea com injeções de beta-hCG ou uso de progesterona.<sup>13</sup> Embora os dados sejam conflitantes, revisão recente da Cochrane concluiu que, apesar de não haver benefício do uso de progesterona para diminuição na taxa de abortamento, quando são estudadas apenas as pacientes com PGR existe benefício na administração rotineira de progesterona nesse grupo.<sup>16</sup> Szerkeres-Bartho e Balash, em uma revisão de 2008, concluíram que a progesterona pode ter um papel importante na imunorregulação materno-fetal e que estudos randomizados bem desenhados ainda são necessários para que haja evidências robustas e confiáveis sobre o papel da reposição de progesterona na PGR.<sup>17</sup> A progesterona é disponível como supositórios intravaginais (50, 100 e 200 mg, 2 vezes/dia, iniciando-se no terceiro dia após o pico de LH e continuando até 8 a 10 semanas de gestação).<sup>10</sup>

### Doença tireoidiana

O tratamento de pacientes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo é indiscutível. Entretanto, o tratamento de mulheres com hipotireoidismo subclínico ou eutireóideas com altos níveis de anticorpos tireóideo-peroxidase ainda é controverso.<sup>15</sup> Estudo prospectivo demonstrou que o tratamento de pacientes eutireoidianas com antiTPO positivo pode reduzir o risco de abortamento e parto prematuro.<sup>15</sup> As pacientes devem ser orientadas para tornarem-se eutireóideas, e, no caso de PGR, o TSH deve ser mantido entre 1,0 e 2,5 uIU/mL antes da próxima gestação. A Sociedade de Endocrinologia recomenda que as pacientes com PGR devam ser tratadas para manter o TSH entre 1,0 e 2,5 uIU/mL no primeiro trimestre de gestação, com uma dose inicial de levotiroxina de 50 mcg/dia.<sup>10</sup>

O tratamento do hipertireoidismo subclínico não é recomendado, pois não melhora os resultados obstétricos.<sup>15</sup>



### Hiperprolactinemia

Estudo recente evidenciou que o tratamento com bromocriptina em mulheres com hiperprolactinemia foi associado a taxas mais elevadas de gestação bem-sucedida, porém, não se relaciona especificamente com PGR.<sup>10,14</sup>

### Síndrome do anticorpo antifosfolípide

O tratamento-padrão da SAF consiste em baixas doses de aspirina (81 mg/dia) iniciada pré-concepcionalmente e heparina de baixo peso molecular (5.000 a 10.000 UI, SC, a cada 12 horas) iniciada após o primeiro teste positivo de gravidez. O tratamento deve ser mantido até o parto. Devem ser associados cálcio (600 mg, 2 vezes ao dia) e vitamina D (400 UI diariamente) para redução do risco de osteoporose.<sup>10</sup> A associação de heparina com aspirina melhora o prognóstico gestacional.<sup>15</sup>

A contagem plaquetária deve ser monitorada semanalmente por 2 semanas após o início do uso de heparina e depois a cada alteração da dose. A associação de prednisona não melhora as taxas de gravidez e pode aumentar as chances de hipertensão.<sup>3</sup>

O papel da trombofilaxia seria diminuição do risco de abortamento recorrente e de outras complicações vasculares na gestação.

### Disfunção imunológica suspeita

As revisões sistemáticas não têm encontrado benefício de imunoterapia para tratamento de PGR.<sup>15</sup> Tratamentos para desenvolver a imunotolerância como a imunização por linfócitos paternos não mostraram eficácia em diminuir o risco de abortamento (nível I).<sup>14</sup>

Os glicocorticosteroides têm efeitos anti-inflamatórios, incluindo a supressão das células *natural killer*, mas não demonstraram apresentar efeitos em PGR.<sup>9,10</sup>

Infecção

O tratamento de uma flora vaginal anormal ou de vaginose bacteriana com clindamicina oral no início do segundo trimestre reduz significativamente a taxa de perda tardia e de parto prematuro em uma população de gestantes.<sup>11</sup>

Obesidade

A terapia primária para mulheres obesas e abortamento recorrente é a perda de peso por meio de dieta e de atividade física. Estudos evidenciaram que a perda de peso está progressivamente associada a menores taxas de abortamento e malformações fetais.<sup>10</sup>

Apoio psicológico (*tender loving care*)

Consiste no suporte psicológico prestado à paciente e já é um tratamento estabelecido para a PGR (nível I).<sup>5</sup> Estudos recentes mostraram que a maioria dos métodos de apoio escolhido pelas pacientes pode ser oferecida pelo próprio obstetra.<sup>18</sup>

**TABELA 4** Tratamento das causas de perda gestacional de repetição e grau de recomendação e força de evidência (GRFE)

Causas	Tratamento (GRFE)
Alterações genéticas dos pais	FIV com PGD: Indicado (A) FIV com PGS: não Indicado (C)
Septo uterino	Remoção histeroscópica: Indicado (B)
Miomas submucosos	Remoção histeroscópica: Indicado (B)
Sinéquias uterinas	Remoção de aderências: indicado (C)
Incompetência cervical	Cerclagem: indicado (C)
Síndrome dos ovários policísticos	Metformina: controverso (C)

(continua)

TABELA 4 Tratamento das causas de perda gestacional de repetição e grau de recomendação E força de evidência (GRFE) (continuação)

Causas	Tratamento (GRFE)
Defeito de fase lútea	Progesteronas: indicado (B)
Hipotireoidismo subclínico	Levotiroxina: indicado para TSH acima de 2,5 (C)
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	Aspirina associada à heparina: indicado (A)
Alterações imunológicas	Imunização de linfócitos paternos: não indicado (A) Corticosteróide: não indicado (C)
Obesidade	Perda de peso: indicado (C)
Causas psicológicas e inexplicadas	Tender loving care: indicado (B)

FIV: fertilização *in vitro*; PGD: diagnóstico genético pré-implantacional; PGS: *screening* pré-implantacional; TSH: hormônio tireoestimulante.

Prognóstico

Há um incremento no risco de abortamento com o aumento no número de abortos anteriores, bem como a idade materna avançada.<sup>1,3,8</sup>

Mulheres com perda gestacional inexplicada têm bom prognóstico em gravidezes subsequentes sem a necessidade de quaisquer intervenções cirúrgicas ou farmacológicas. O cuidado suportivo pelo médico-assistente mostra uma redução acima de 50% da taxa de abortamento.<sup>10</sup>

As chances de ter um bebê nascido vivo até 5 anos após a consulta inicial foi maior que 80% em mulheres abaixo dos 30 anos e aproximadamente 60 a 70% em mulheres entre 31 e 40 anos.<sup>8</sup>

Fatores que influenciam no sucesso da futura gravidez incluem: idade materna, número de perdas anteriores e análise genética dos produtos da concepção. A idade materna avançada é um fator de risco para perda gestacional esporádica e provavelmente para PGR.<sup>3,8,11,14</sup>

## Conclusão

A avaliação de pacientes com PGR pode iniciar-se quando há história de duas ou mais perdas, especialmente em mulheres acima de 35 anos. A investigação inclui pesquisa de fatores genéticos, SAF, fatores uterinos, hormonais e metabólicos.

O tratamento da PGR deve ser direcionado à causa dos abortamentos. Uma vez que os resultados são bons na maioria dos casais com PGR inexplicada na ausência de tratamento, não é recomendado o uso de terapias que ainda não foram comprovadas, especialmente aquelas caras e invasivas. A explicação e o suporte emocional são os dois fatores mais importantes para o sucesso do tratamento.

## Referências bibliográficas

1. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(1):85-101.
2. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleveland Clin J Med* 2006;73(10):913-21.
3. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1103-13.
4. Saravelos SH, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014;41:157-66.
5. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21(9):2216-22.
6. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Hum Reprod* 2012;27(7):1882-6.
7. Sugjura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(5):1174-9.

8. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril* 2010;94(4):1473-7.
9. Christiansen OB, Andersen AMN, Bosh E, Daya S, Delves PJ, Hvidt TV, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83(4):821-39.
10. Brezina PB, Kutteh WH. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41(1):1-18.
11. Jevic Y, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci* 2014;7(3):159-69.
12. Smith L, Schust D. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011;29(6):482-90.
13. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:103-12.
14. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42:117-34.
15. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation, and management. *Postgrad Med J* 2015;91(1073):151-62.
16. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD005943.
17. Szerkeres-Bartho J, Balash J. Progesterone therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Up* 2008;14(1):27-35.
18. Musters A M, Tammlau-Bloem E F, Boogaard E, Veen F, Goodijn M. Supportive care for women with unexplained recurrent miscarriage: patients perspectives. *Hum Reprod* 2011;26(4):873-7.

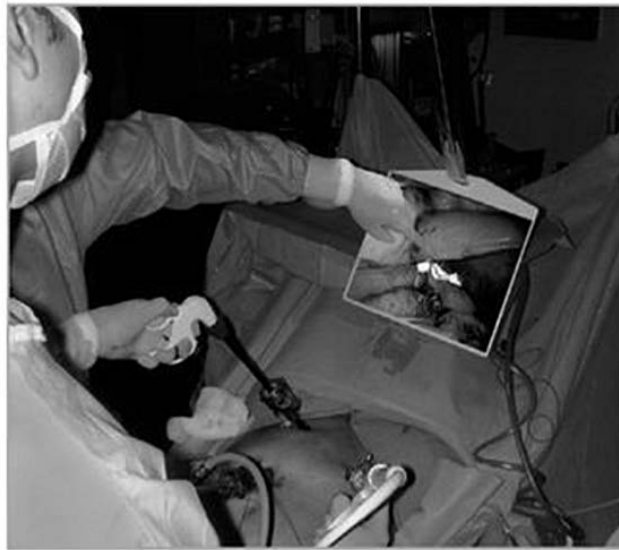
# 36 Videolaparoscopia

REGINALDO GUEDES COELHO LOPES

## **Introdução**

O modo de acesso à cavidade abdominal vem sofrendo mudanças profundas nos últimos anos. A evolução da tecnologia tem permitido imagens de melhor qualidade, instrumental de corte e coagulação cada vez mais seguros e precisos, possibilidade de gravação das cirurgias, e tudo isso resultando em recuperação pós-operatória das pacientes mais rápida se comparada à tradicional laparotomia. A primeira tentativa de utilização de instrumental óptico para visualização abdominal foi realizada por Kelling, em 1907, em cães. Sua aplicação em seres humanos demorou muito para tornar-se realidade, e foi o francês Raoul Palmer nos anos 1950 que começou a aplicar essa técnica em mulheres, principalmente para estudo de afecções tubárias e ovarianas. A partir dos trabalhos de Palmer e da grande evolução tecnológica que a humanidade experimentou, o desenvolvimento da videolaparoscopia foi explosivo. O grande salto deve-se ao desenvolvimento da tecnologia de vídeo, que permitiu a passagem da laparoscopia para a videolaparoscopia.

Isso fez com que diversos procedimentos que só podiam ser realizados pela laparotomia pudessem ser realizados por videolaparoscopia. Há diversos marcos na história da videolaparoscopia, como a realização da primeira histerectomia total videolaparoscópica por Reich, nos Estados Unidos, em 1989. Querleu, em 1991, na França, fez a primeira linfonodectomia pélvica em câncer do colo uterino. O desenvolvimento ganhou o mundo com a reprodução de cirurgias laparoscópicas antes só realizadas por laparotomia. No Brasil, não foi diferente, com o surgimento de diversos ginecologistas que aderiram à nova tecnologia, realizando estágios e cursos no exterior. Surgiram inúmeras publicações e várias associações médicas. O futuro se abre cada vez mais às técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, contribuindo com a melhora dos resultados e uma melhor recuperação das pacientes.



**FIGURA 1** Três trocartes já inseridos e monitor de vídeo sobre a paciente.

### Cuidados pré-operatórios em videolaparoscopia

O sucesso da cirurgia videolaparoscópica depende da correta indicação, do preparo da paciente, da experiência da equipe cirúrgica, do bom funcionamento dos equipamentos (insuflador de CO<sub>2</sub>, monitor de TV, endocâmera, eletrocautério, fonte de luz e gravador de DVD) e da utilização de instrumental cirúrgico apropriado (trocarter, pinças para dissecação, preensão, hemostasia, etc.).

Deve-se explicar exaustivamente à paciente sobre a indicação e a técnica cirúrgica, riscos e limitações da laparoscopia, complicações e a possibilidade de conversão para laparotomia. Deve-se obter o consentimento expresso escrito da paciente autorizando o procedimento, especialmente nos casos de esterilização definitiva e de cirurgias ablativas, como ooforectomia, histerectomia e salpingectomia.

As pacientes devem receber também instruções impressas sobre cuidados no pré e no pós-operatório.<sup>1</sup>

A avaliação da paciente precisa incluir anamnese completa, exame físico minucioso e a hipótese diagnóstica que definiu a indicação cirúrgica.



FIGURA 2 Exemplos de pinças laparoscópicas.



### Exames pré-operatórios

Solicitar exames pré-operatórios comuns a qualquer outra cirurgia:

- tipagem sanguínea;
- hemograma completo;
- coagulograma;
- eletrocardiograma;
- radiografia de tórax;
- bioquímica: ureia, creatinina, sódio, potássio e glicemia de jejum;
- sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- urina tipo I;
- colpocitologia oncológica.

É preciso encaminhar a paciente com os resultados dos exames para consulta pré-operatória com um anestesista.

Devem-se solicitar exames específicos dependendo da afecção diagnosticada:

- sistema urinário: cistoscopia, urocultura e urografia excretora;
- sistema digestório: parasitológico de fezes, enema opaco e endoscopia gastrointestinal;
- sistema reprodutivo: cultura cervical, marcadores tumorais, ressonância magnética, ultrassonografia transvaginal, histeroscopia e histerossalpingografia.

A ultrassonografia transvaginal aliada à dopplerfluxometria oferece grande auxílio na avaliação dos tumores pélvicos, para detecção de calcificações ou vegetações, para caracterização de estruturas sólidas, císticas ou mistas e sua vascularização.

A dosagem de marcadores tumorais pode ser solicitada em algumas situações. O mais comum é o CA 125, que está elevado nos tumores epiteliais de ovário, com boa sensibilidade e especificidade na pós-menopausa. Outros marcadores podem ser solicitados em alguns tumores ovarianos. A gonadotrofina coriônica (hCG) quantitativa pode estar aumentada na doença trofoblástica gestacional e no disgerminoma, e a alfafetoproteína, nos tumores embrionários.

### **Medicações no pré-operatório**

Dependendo da doença a ser abordada cirurgicamente, é importante o uso de medicações específicas. Por exemplo, em pacientes com leiomioma do útero, a utilização de medicação supressiva ovariana pode ser indicada, como os agonistas do GnRH. Eles diminuem a produção de hormônios esteroides ovarianos, suprimem a menstruação, inibem a ovulação e controlam o sangramento persistente, auxiliando na restauração dos níveis de hemoglobina de pacientes anêmicas. Em geral, são utilizados durante os 3 meses prévios à cirurgia de acordo com cada caso. Os leiomiomas podem diminuir 30 a 50% de seu volume, podendo sofrer degeneração hialina.

A paciente deve ser submetida a dieta sem resíduos e laxante nos 2 dias que antecedem a cirurgia ou fazer um Fleet® enema na véspera da cirurgia para facilitar a abordagem pélvica e diminuir os riscos de lesão de alças intestinais.

Nos casos com suspeita ou confirmação de acometimento intestinal, como na endometriose profunda, na endometriose retrocervical e do septo retovaginal e ainda nos processos aderenciais extensos, há necessidade de preparo intestinal meticuloso com objetivo de diminuir ou eliminar o conteúdo fecal intestinal e necessidade de utilização de antibióticos para diminuir a população bacteriana. Para o preparo intestinal, diversos medicamentos podem ser utilizados:

- manitol a 20% diluído em suco de laranja + hidratação venosa;
- solução oral de polietilenoglicol;
- solução oral de fosfato de sódio 45 mL na véspera e 45 mL no dia da cirurgia;
- sulfato de sódio 30 g via oral 14 e 8 horas antes da cirurgia;
- enemas salinos.

Os antibióticos mais utilizados são a neomicina 1 g via oral associada ao metronidazol 500 mg via oral a cada 8 horas na véspera da cirurgia.

Nesses casos, é importante a avaliação pré-operatória de um cirurgião geral para possível abordagem cirúrgica conjunta.

Deve-se comunicar à paciente sobre a eventual necessidade de transfusão sanguínea. Essa informação deve ser fornecida com antecedência a fim de a paciente decidir se irá fazer reserva do seu próprio sangue ou não.

Antibióticos no pré-operatório são recomendados para profilaxia de endocardite em pacientes com valvulopatias cardíacas.

### Informações gerais

Se a paciente for bem esclarecida e orientada, pode ser internada no dia da cirurgia em jejum de 8 horas, a não ser que tenha de fazer o preparo intestinal já descrito.

A tricotomia não é necessária, pois aumenta a taxa de infecção especialmente se realizada com lâmina, por causa das lesões provocadas na pele.

É importante reconhecer os fatores de risco para trombose venosa profunda. Assim sendo, deve-se fazer profilaxia da embolia pulmonar por meio de drenagem postural, mobilização e deambulação precoce e compressão pneumática no ato operatório. Nas pacientes com risco moderado, deve-se instituir profilaxia com heparina em baixas doses.

### Antibioticoterapia profilática

As bactérias que mais frequentemente podem contaminar uma cirurgia laparoscópica ginecológica são coliformes fecais, estreptococos, estafilococos e anaeróbios.

Para estabelecer a antibioticoterapia, devem-se dividir as cirurgias ginecológicas em:

- limpas (miotomias sem abertura da cavidade uterina e cistos de ovário);
- potencialmente contaminadas (histerectomias e miotomias com abertura da cavidade uterina);
- contaminadas (abertura de alça intestinal);
- infectadas (pelviperitonite, abscesso pélvico).

A antibioticoprofilaxia está indicada nas cirurgias potencialmente contaminadas, e a terapêutica, nas cirurgias contaminadas e infectadas. As cirurgias limpas têm baixo índice de infecção pós-operatória (menor que 5%) e não necessitam de antibiótico profilático. Contudo, existem fatores que aumentam significativamente o risco de infecção, como baixo nível socioeconômico, duração do tempo cirúrgico maior que 2 horas, câncer ginecológico e maior número de procedimentos realizados. Na presença desses fatores, mesmo em cirurgias limpas, é conveniente a utilização de antibiótico profilático. Esquematicamente, as cirurgias com indicação são estas:

- cirurgias com manipulação vaginal:
  - laparoscopia em que se realiza colpotomia;
  - histeroscopia;
- cirurgias realizadas em pacientes com fatores facilitadores de infecção:
  - idade avançada;
  - obesidade;
  - diabetes melito;
  - imunossupressão.

Os esquemas antibióticos podem ser os seguintes:

- esquema preferencial:
  - cefazolina (Kefazol<sup>®</sup>): 2 g, IV, na indução anestésica;
- esquemas alternativos:
  - cefalotina (Keflin<sup>®</sup>): 2 g, IV, na indução anestésica;
  - cefoxitina (Mefoxin<sup>®</sup>): 2 g, IV, na indução anestésica.

Em cirurgias prolongadas, com mais de 2 horas de duração, são necessárias doses adicionais durante o procedimento. Utilizar 1 g do antibiótico, por via intravenosa, a cada 3 horas de cirurgia, quando houver uso de cefazolina ou cefoxetina. No caso de utilizar cefalotina, repetir a cada 2 horas.

### Cuidados pré-operatórios em sala cirúrgica

Antes do início do procedimento cirúrgico, deve-se conferir todo o instrumental e o funcionamento dos equipamentos.

Cuidados com a paciente e seu posicionamento na mesa cirúrgica:

- os dois braços ao longo do corpo;
- pernas enfaixadas abduzidas e semiflexionadas;
- colocação de ombreiras (por causa da posição de Trendelenburg);
- atenção especial para evitar lesão vascular e de nervos periféricos;
- adequada colocação da placa do bisturi elétrico;
- realização de assepsia e antisepsia abdominal e vaginal; atenção especial ao umbigo;
- realização de sondagem vesical;
- toque vaginal e inserção de manipulador uterino nas pacientes com útero e com atividade sexual;
- solicitação ao anestesista de sondagem gástrica.

## Técnica

### Realização do pneumoperitônio e punções com trocartes

#### Procedimentos Iniciais

A videolaparoscopia inicia-se pela verificação do funcionamento dos equipamentos e dos instrumentais. É também responsabilidade da equipe cirúrgica o posicionamento adequado da paciente. Ela deve permanecer com os braços ao longo do corpo, em posição semiginecológica (evitar flexão muito acentuada dos membros inferiores), com a pelve ultrapassando cerca de 10 cm a extremidade da mesa para permitir melhor mobilização do manipulador uterino durante a cirurgia. O manipulador uterino facilita a apresentação das estruturas pélvicas e não é utilizado apenas em pacientes com histerectomia prévia e em virgens. A colocação de ombreiras também é aconselhada pela utilização frequente da posição de Trendelenburg durante a cirurgia. A sondagem vesical de demora e a colocação de sonda nasogástrica devem ser procedimentos de rotina.

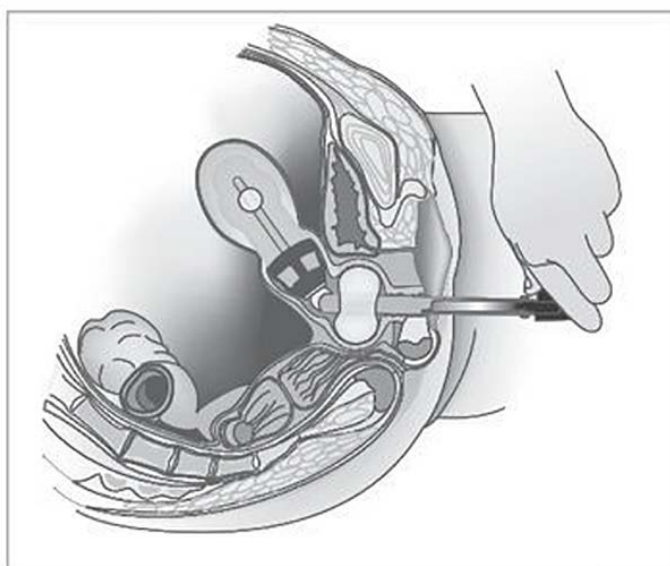


FIGURA 3 Exemplo de manipulador uterino.

### Realização do pneumoperitônio

O pneumoperitônio funciona como o afastador do laparoscopista. Sua instalação pode ser realizada pelas técnicas fechada, aberta, semiaberta ou direta. Cada cirurgião deve utilizar aquela com que tem maior experiência e levar em consideração a complexidade do caso, a existência de cicatrizes prévias e a suspeita de aderências, procurando assim evitar lesões indesejadas.<sup>2</sup>

A técnica fechada com uso da agulha de Veress é a mais utilizada. O ponto mais usado para instalação do pneumoperitônio é a borda inferior da cicatriz umbilical, com incisão vertical intraumbilical de 1 cm, por ser mais estética e por representar menor resistência à introdução da agulha, uma vez que esse é o local de maior proximidade entre o peritônio e a pele. Outros pontos que podem ser utilizados são as regiões suprapúbica, supraumbilical ou o ponto de Palmer, localizado na linha hemiclavicular esquerda, dois dedos abaixo do rebordo costal. Há ainda citações de cirurgiões que fazem o pneumoperitônio por punção no fundo de saco vaginal posterior.

A agulha deve ser inicialmente testada quanto à sua permeabilidade. Uma agulha de Veress em bom estado permite um fluxo mínimo de 1 L/min. A seguir, procede-se à incisão vertical infraumbilical de cerca de 1 cm até a aponeurose. Faz-se a apreensão da aponeurose com duas pinças de Kocher e eleva-se a parede abdominal. A agulha deve ser segurada entre o indicador e o polegar, com a face ulnar da mão impedindo sua introdução além do nível desejado. É introduzida perpendicularmente até a fáscia e, uma vez ultrapassada sua resistência, a agulha é posicionada em 45° em direção à pelve, ultrapassando o peritônio.

### Testes de segurança

Alguns testes de segurança devem ser realizados antes de se iniciar o pneumoperitônio:

1. Teste da aspiração: conecta-se uma seringa com 5 mL de solução fisiológica à agulha e aspira-se. Caso sejam aspiradas secreções intestinais ou gástricas, retira-se a agulha e repete-se o procedimento. Se na aspiração houver sangue, mantém-se a agulha no local puncionado e com outra agulha em outro local tenta-se nova punção. A agulha inicial deve ser retirada quando houver segurança sobre qual vaso foi puncionado. Se não houver conteúdo aspirado, introduzem-se os 5 mL de solução e aspira-se novamente. Caso o líquido não seja aspirado de volta, é bastante provável que a agulha esteja no local adequado (intraperitoneal). Se houver refluxo da solução, é provável que a agulha se encontre no espaço pré-peritoneal, devendo ser reposicionada.
2. Teste da gota pendente: considerando-se a pressão negativa da cavidade peritoneal, coloca-se uma gota de solução salina na extremidade superior da agulha. Se a gota desaparecer, após a introdução da agulha, está provavelmente na cavidade abdominal.
3. Teste da pressão: conecta-se a mangueira do gás à agulha com fluxo de 1 L/min. Se a pressão medida pelo laparoflator estiver entre -2 e +2, a posição da agulha deve estar correta.

Após a realização dos testes de segurança, procede-se à infusão do gás a uma velocidade de 1 L/min até que seja infundido 1 L. A seguir, eleva-se para 2 a 4 L/min até atingir-se 25 mmHg, pressão que deve ser utilizada apenas para realização da primeira punção. Essa pressão permite uma segurança maior para a introdução do trocarte umbilical, aumentando a distância entre a parede abdominal anterior e os vasos retroperitoneais. Durante a progressão da distensão da parede abdominal, a maciez hepática desaparece e percebe-se o timpanismo difuso e igual em todo o abdome.



### Introdução do primeiro trocarte

A introdução do primeiro trocarte deve ser feita com o posicionamento da sua extremidade proximal na região palmar e o dedo indicador ou médio paralelo à bainha, funcionando como trava de segurança para limitar sua progressão além do necessário. O trocarte é inserido em direção à pelve, com angulação de 25 a 45°, vencendo os planos da parede abdominal de forma gradual e lenta. Após a inserção na cavidade abdominal, retira-se o mandril e, com a ótica, confirma-se o correto posicionamento do mandril. Diminui-se a pressão abdominal para valores entre 12 e 15 mmHg com retirada de parte do gás carbônico infundido. Alguns autores defendem que a cirurgia deve ser realizada com pressões o mais baixas possível, pois com pressões menores haveria menos dor no pós-operatório.<sup>3</sup>

A técnica aberta tem a vantagem de induzir o pneumoperitônio sob visão direta da cavidade peritoneal. Deve ser escolhida, em particular, para pacientes com cirurgias abdominais prévias e aderências. Faz-se a incisão umbilical até a identificação do peritônio. Com exploração digital, avalia-se a existência ou não de aderência de vísceras no local da punção. O peritônio é reparado com uma sutura em bolsa, e o trocarte é introduzido sem o mandril cortante, e só então inicia-se a insuflação de gás sob visão direta. Essa técnica foi idealizada por Hasson, em 1972, que criou um trocarte com um dispositivo cônico para vedação do orifício alargado da punção, com local para se ancorar o fio de reparo do peritônio, evitando-se sua saída durante a cirurgia. O inconveniente dessa técnica é que, se incisão ficar maior que o diâmetro do trocarte, há perda do gás durante o ato operatório.

A técnica semiaberta, pouco utilizada, proporciona menos riscos que a fechada e evita o escape de gás que pode ocorrer na técnica aberta. Consiste em uma incisão no interior da cicatriz umbilical, com secção do ligamento umbilical, expondo a gordura pré-peritoneal. Com pinça hemostática, pene-

tra-se na cavidade peritoneal, introduz-se um trocarte de 5 mm sem o mandril cortante e inicia-se o pneumoperitônio com baixo fluxo. Ao ser atingida a pressão de 15 a 20 mmHg, retira-se o trocarte de 5 mm e introduz-se o de 10 mm para passagem da óptica.

Pode-se utilizar também a técnica direta, com a introdução do trocarte sem pneumoperitônio prévio. Esse método reduz o tempo cirúrgico e permite o reconhecimento imediato de danos viscerais/vasculares. Após a incisão umbilical, o cirurgião e o auxiliar elevam a parede abdominal próxima à cicatriz umbilical e introduz-se o trocarte, preferencialmente o descartável, por exigir menos força, com angulação de 30°. Antes de insuflar o gás, verifica-se se a cavidade peritoneal foi devidamente acessada e se não há lesões viscerais ou vasculares aparentes. Essa técnica deve ser evitada em pacientes com laparotomia prévia por incisão mediana.

Para maior segurança das punções, por qualquer que seja a técnica, foram desenvolvidos trocartes que permitem a visualização dos planos da parede abdominal à medida que eles são atravessados. Há os descartáveis (Optiview® e Visiport®) e o permanente (EndoTIP®). Exigem o uso de óptica de 0° para visão frontal adequada, através do trocarte. Esses trocartes têm uma lâmina cortante que vai seccionando os planos da parede abdominal sob visão direta, até atingir-se a cavidade abdominal.

Após a realização da primeira punção e da confirmação com a óptica de que o trocarte está adequadamente inserido, abre-se a torneira do trocarte para baixar a pressão no interior da cavidade abdominal e conecta-se a mangueira do gás. A pressão deve ser recalibrada para 12 a 15 mmHg durante toda a cirurgia. O fluxo deve ser colocado no máximo que o insuflador permite. Dependendo da preferência da equipe cirúrgica, as luzes da sala podem ser apagadas e procede-se, então, ao inventário da cavidade. Inicialmente, avaliam-se as alças intestinais imediatamente abaixo do local da punção, para

diagnosticar eventuais lesões de vísceras ou de vasos. Percorrem-se, então, a fossa ilíaca direita, o flanco direito, a vesícula biliar, o fígado e o diafragma. Retorna-se para a pelve, a fossa ilíaca esquerda, o flanco esquerdo, o estômago, o baço e o diafragma. A seguir, solicita-se ao anestesista que a paciente seja colocada na posição de Trendelenburg e são feitas as punções acessórias.

Segundo Vilos et al., são três as medidas que diminuem sobremaneira a possibilidade de complicações: a medida da pressão inicial com a agulha de Verres, a introdução do trocar umbilical com alta pressão abdominal e o uso do trocar umbilical, que permite sua introdução com visualização pela óptica.<sup>4</sup>

#### Punções acessórias

As punções acessórias são mais seguras, pois são realizadas sob visão direta. Geralmente, são realizadas nas fossas ilíacas direita e esquerda e, se necessário, na linha mediana suprapúbica. Deve-se evitar lesão dos vasos da parede abdominal, principalmente das artérias epigástricas superficiais e inferiores. Um recurso utilizado é a transiluminação, colocando-se o feixe de luz contra a parede abdominal, para que se identifique o trajeto dos vasos e se determine um local avascular para a punção. A incisão da pele é executada de acordo com o tamanho do trocar (5 ou 10 mm), que deve ser introduzido perpendicularmente à parede abdominal e, após ultrapassar a resistência dos tecidos, é direcionado à pelve. Em pacientes magras, é possível visualizar através da óptica a artéria epigástrica inferior, por transparência da parede abdominal.

Ao término da cirurgia, retiram-se primeiro os trocarter acessórios sob visão direta, observando se há sangramento que necessite de hemostasia. Esvazia-se o pneumoperitônio, desconectando-se a mangueira do CO<sub>2</sub> do trocar e abrindo-se a válvula. Por fim, retira-se o trocar umbilical. Quando o EndoTIP® é utilizado, ele é retirado sob visão direta pela óptica. Incisões da aponeurose de 10 mm ou mais devem ser suturadas. Há autores que insti-

lam anestésico local na cavidade abdominal antes da retirada dos trocartes, como tentativa de diminuir a dor no pós-operatório. Pode-se também fazer anestesia local nas incisões para que, ao despertar, a paciente não sinta dor nos locais de punção.

### Novos Instrumentais

A indústria de equipamentos lança, em todos os anos, no mercado novos instrumentais e equipamentos. A maioria é incorporada ao conjunto de recursos do ginecologista. Por exemplo, o trocar umbilical que permite também a introdução de pinças cirúrgicas (cirurgia de punção única) e as pinças de 3 mm de calibre permitindo punções com trocartes menos calibrosos. O termo microlaparoscopia é reservado às videolaparoscopias realizadas com instrumentais de calibre inferior a 5 mm. Os manipuladores uterinos mais recentes permitem o delineamento da cúpula vaginal, possibilitando a realização de histerectomias totais com muito mais segurança. A corrente elétrica é a cada dia mais segura com pinças que só aplicam a corrente necessária para cada tecido. As bolsas plásticas para retirada de material da cavidade abdominal (*endobags*) também melhoraram muito em qualidade e resistência. Os fios de sutura mais recentes permitem suturas sem necessidade de nós. Diversas substâncias são utilizadas para prevenção aderencial, pois invariavelmente trata-se de pacientes em idade fértil com desejo reprodutivo. Os grampeadores lineares e circulares permitem secções e suturas com segurança que antes exigiam horas de trabalho. A robótica, principalmente nos países avançados, ocupa um espaço cada dia maior na videolaparoscopia com a visão tridimensional que facilita sobremaneira as manobras cirúrgicas. Enfim, são inúmeros os avanços, e com certeza os próximos anos mostrarão que a videolaparoscopia, com sua elegância, segurança e eficácia, veio para estabelecer uma nova era na cirurgia em geral e na ginecológica em particular.



FIGURA 4 Robô utilizado em videolaparoscopias.

### **Indicações e contraindicações da videolaparoscopia**

#### **Indicações:**

- diagnóstico e tratamento da endometriose;
- investigação da dor pélvica crônica;
- tratamento da gravidez ectópica;
- tratamento dos leiomiomas do útero;
- histerectomias;
- diagnóstico e tratamento dos tumores anexiais;
- infertilidade;
- esterilização tubária;
- tratamento da doença inflamatória pélvica aguda (DIPA);

- tratamento do câncer de colo uterino, endométrio e ovário;
- lise aderencial;
- tratamento complementar em algumas técnicas de neovagina;
- realização de ooforectomias e salpingectomias;
- tratamento de distopias genitais como prolapso de cúpula vaginal e prolapso uterino;
- diagnóstico e tratamento de anomalias müllerianas;
- tratamento da síndrome dos ovários policísticos.

#### Contraindicações:

- absolutas: doença cardiorrespiratória grave, choque hipovolêmico e algumas situações de obstrução intestinal;
- relativas: gravidez avançada e grandes tumores pélvicos.

### Complicações

Cerca de metade das complicações acontece no primeiro tempo da videolaparoscopia (realização do pneumoperitônio e introdução do trocarte umbilical).<sup>5</sup> Essa constatação reforça a necessidade da obediência sistemática às regras técnicas desse tempo cirúrgico. A prevalência de complicações é variável na literatura com autores citando percentuais que variam desde 0,5 até 8% do total de cirurgias laparoscópicas. A maioria constitui-se de complicações sem maiores consequências às pacientes, mas algumas são graves, podendo ocorrer até o óbito.<sup>6</sup> Serviços que realizam cirurgias mais complexas tendem a ter complicações mais graves, embora elas dependam em muito da experiência da equipe cirúrgica. Também é mais frequente o número de complicações em serviços de ensino, pois a curva de aprendizado é lenta até se obter a experiência necessária para realização dos procedimentos laparoscópicos. Também importante é a ocorrência de complicações quanto o seu diagnóstico e o co-

nhhecimento de como lidar com elas. Por exemplo, uma lesão de alça intestinal reconhecida e tratada no momento em que aconteceu tem prognóstico muito melhor que seu diagnóstico tardio. É muito importante conhecimento de fatores de risco que podem levar à maior ocorrência de complicações. Fatores como obesidade extrema, cirurgias prévias, pelviperitonite anterior e endometriose grave aumentam a possibilidade de ocorrência de complicações:<sup>7,8</sup>

- complicações vasculares: as mais graves são as lesões dos grandes vasos retroperitoneais, que, em geral, exigem presença de um cirurgião vascular e laparotomia imediata. Pequenas lesões sem instabilidade hemodinâmica podem ter tratamento conservador. Na introdução dos trocarter auxiliares, pode ocorrer lesão dos vasos epigástricos inferiores, que em geral são de fácil resolução. As lesões das ilíacas são mais raras, mas podem ser graves;
- complicações do trato urinário: as lesões de bexiga e ureteres são mais frequentes na histerectomia total e nas cirurgias de endometriose severa. O fundamental é o reconhecimento intraoperatório da lesão e sua correção. Por vezes, dependendo da gravidade da lesão, é importante a participação de um urologista;
- complicações intestinais: as mais graves são as do intestino grosso e aquelas que ocorrem com corrente elétrica. Seu reconhecimento imediato está ligado diretamente ao prognóstico da paciente. Pode ser necessária a participação de um cirurgião geral. Nas cirurgias em que se avalia a necessidade de abordagem intestinal, é fundamental o preparo intestinal prévio, diminuindo a população de bactérias na luz intestinal;
- outras complicações: são mais raras, mas pode haver complicações decorrentes do posicionamento inadequado da paciente, hérnias incisionais, principalmente em incisões com 1 cm ou mais, e acidose metabólica por absorção peritoneal do gás carbônico.

A melhor maneira de prevenir complicações é a boa técnica cirúrgica, o conhecimento de cada instrumental utilizado e da corrente elétrica em uso. Mesmo com cirurgiões experientes, as complicações podem acontecer e o seu reconhecimento é fundamental, para estabelecer o tratamento imediato e com isso melhorar o prognóstico da paciente.<sup>9</sup>

As novas tecnologias em geral são bem-vindas para a prática cirúrgica. No entanto, é preciso atenção e utilizá-las com extremo rigor. Por exemplo, o morcelador é de grande valia para retirada de leiomiomas da cavidade abdominal, assim como do corpo uterino em histerectomias subtotais. Mas, na presença de sarcomas não diagnosticados previamente, a morcelação pode piorar o prognóstico da paciente.<sup>10</sup>

A videolaparoscopia é um dos grandes avanços recentes da medicina e, se realizada por mãos habilitadas, utilizada dentro da técnica adequada a cada caso e com indicações corretas, traz à humanidade benefícios como melhores resultados e rápido retorno às atividades cotidianas. Sem dúvida, é a grande técnica cirúrgica do fim do século XX e início do XXI.<sup>11,12</sup>



FIGURA 5 Imagem laparoscópica de cisto de ovário esquerdo torcido.



## Referências bibliográficas

1. Fonseca MF, Assad AR, Noguelra EA, Sanches MV. Cuidados peroperatórios. In: Crispi CP, Oliveira FMM, Damian Jr JC, Oliveira MAP, Ribeiro PAG (eds.). Tratado de endoscopia ginecológica e cirurgia minimamente invasiva. 3.ed. Rio de Janeiro: RevInter, 2012.
2. Oliveira FMM, Pereira TRD, Demôro AVE. Punções, pneumoperitônio e inventário da cavidade. In: Crispi CP, Oliveira FMM, Damian Jr JC, Oliveira MAP, Ribeiro PAG (eds.). Tratado de endoscopia ginecológica e cirurgia minimamente invasiva. 3.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.
3. Bogani G, Uccella S, Cromi A, Serati M, Casarin J, Pinelli C, et al. Low vs standard pneumoperitoneum pressure during laparoscopic hysterectomy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(3):466-71.
4. Vilos GA, Vilos AG, Abu-Rafea B, Hollett-Caines J, Nikkhah-Abyaneh Z, Edris F. Three simple steps during closed laparoscopic entry may minimize major injuries. *Surg Endosc* 2009;23(4):758-64.
5. Cuss A, Bhatti M, Abbott J. Coming to terms with the fact that the evidence for laparoscopic entry is as good as it gets. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(3):332-41.
6. Reis Jr PSS, Duarte AM, Buonora SN, Resende Jr JAD. Complicações na cirurgia laparoscópica. In: Crispi CP, Oliveira FMM, Damian Jr JC, Oliveira MAP, Ribeiro PAG (eds.). Tratado de endoscopia ginecológica e cirurgia minimamente invasiva. 3.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.
7. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary study. *Gynecol Oncol* 2014;133(1):23-7.
8. Tarjanne S, Helkinhelmo O, Mentula M, Härkki P. Complications and long-term follow-up on colorectal resections in the treatment of deep infiltrating endometriosis extending to bowel wall. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(1):72-9.
9. Radosa MP, Meyberg-Solomayer G, Radosa J, Vorwerk J, Oettler K, Mothes A, et al. Standardised registration of surgical complications in laparoscopic-gynaecological therapeutic procedures using the Clavien-Dindo classification. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74(8):752-8.
10. Millad MP, Millad EA. Laparoscopic morcellator-related complications. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(3):486-91.

11. Passos EP, Balbinotto RP, Vigo FM, Trombetta RM, Phillipsen VR, Magno V. Videolaparoscopia. In: Freitas F, Menke CH, Rivoli WA, Passos EP (eds.). Rotinas em ginecologia. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
12. Peng C, Jin H, Sun X, Yang X, Lu Y, Zhou Y. Analysis of the complications of gynecological laparoscopic operation within 10 years. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2014;49(3):179-82.

# 37 Anticoncepção na adolescência

CRISTINA APARECIDA FALBO GUAZZELLI

MÁRCIA BARBIERI

A adolescência é uma fase do desenvolvimento que marca a transição entre a infância e a vida adulta, evidenciada por transformações físicas, hormonais, sexuais, psicológicas, sociais, entre outras, determinadas por fatores genéticos e ambientais que capacitam o corpo para o seu crescimento físico acompanhado da maturação sexual. Compreende um período variável entre os 10 a menos de 20 anos completos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A importância da anticoncepção nesse período apresenta relevância social constatada pela ocorrência da gravidez e pela vulnerabilidade de exposição às doenças sexualmente transmissíveis (DST).<sup>1</sup>

## Atendimento da adolescente

A adolescente tem direito à informação e à orientação sobre métodos contraceptivos. Sua consulta ginecológica, independentemente da idade, deve obedecer alguns critérios éticos, como o direito ao sigilo médico, à confidencialidade, à privacidade, à autonomia e à individualidade.

Algumas situações são consideradas de exceção, como adolescentes com déficit intelectual, falta de crítica (distúrbios psiquiátricos, drogadição) e referência explícita ou suspeita de abuso sexual. Nesses casos, além de ser determinante a quebra de sigilo, imediatamente deverá fazer parte da consulta outro profissional da equipe de saúde, com a intenção de salvaguardar o médico que atende a adolescente.

A primeira consulta pode ser realizada entre os 13 e 15 anos de idade (American College of Obstetricians and Gynecologists).<sup>2</sup> O objetivo principal dessa consulta é de prestar serviços de saúde preventiva, incluindo orientações sobre anatomia do aparelho reprodutor feminino, utilizando, para esse fim, materiais visuais. Quanto à presença do pai ou da mãe, é a adolescente quem deve decidir, uma vez que a privacidade é o direito que a adolescente possui. Um histórico médico da paciente deve ser realizado, incluindo antecedentes pessoais, familiares (tromboembolismo venoso, doenças cardiovasculares e doenças ginecológicas) e situação da imunização.

Aconselhamento sobre anticoncepção e prevenção das DST deve ser realizado para aquelas que têm vida sexual ativa ou estão para iniciá-la.

O exame físico da adolescente deve ser realizado com discrição e deve ser perguntado se ela deseja alguém da família presente. Em geral, o exame médico inclui avaliação física geral, associado ao exame das mamas e genitais externos.

### **Aspectos legais**

A Constituição brasileira reformulada em 1988, no art. 226, já garantia ao cidadão o direito ao planejamento familiar livre de coerção. O Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei n. 8.069 de 1990) prevê o direito à maternidade segura e ao acesso universal e igualitário para promoção, proteção e recuperação da saúde por meio do Sistema Único de Saúde.<sup>3</sup>

Nesse âmbito, a Lei n. 9.263, de 12 de janeiro de 1996, assegura o planejamento familiar como um direito de todo cidadão brasileiro, incluindo os adolescentes. O Código de Ética Médica e a Lei do Planejamento Familiar não fazem nenhuma menção com relação à idade e quanto à oferta de serviços dessa natureza.<sup>4</sup>

### **Orientação sobre anticoncepção**

Apesar das controvérsias quanto à anticoncepção na adolescência, deve-se considerar que a utilização adequada de qualquer método é preferível às repercussões de uma gravidez inoportuna. A adolescente precisa ser informada sobre todas as opções contraceptivas, suas vantagens, desvantagens, indicações e contraindicações.

A conversa deve ser clara e objetiva, dando oportunidade para ela se expressar e perguntar livremente sobre os métodos. Sua escolha dependerá principalmente da eficácia, mas também da inocuidade, reversibilidade e aceitação, não devendo ser imposta pelo médico. Outros fatores também devem ser considerados, como custo e disponibilidade do método, cooperação do parceiro e acompanhamento posterior adequado.

O Departamento de Saúde Reprodutiva da OMS divulga desde 1996 seus critérios médicos de elegibilidade para a escolha de métodos anticoncepcionais. Apresenta como principal objetivo garantir que, além da opção livre e informada, ela seja adequada para as condições de saúde das mulheres, de modo a diminuir os riscos do uso do contraceptivo.<sup>5</sup>

Os métodos anticoncepcionais podem ser classificados em quatro categorias para uso:<sup>5</sup>

- condição que não significa nenhuma restrição para o uso do método;
- condição na qual os benefícios do uso do método geralmente são maiores que os riscos provados ou teóricos que seu uso poderia acarretar;

- condição na qual os riscos teóricos e provados de usar o método geralmente superam os benefícios;
- condição na qual o uso do método representa um risco de saúde inaceitável.

Pelos critérios de elegibilidade médica da OMS publicados em 2009, a idade não constitui restrição para o uso de qualquer método contraceptivo. Dessa forma, todos os métodos devem ser apresentados e discutidos com a adolescente.

### **Quando iniciar o uso de métodos anticoncepcionais**

A orientação do uso de métodos anticoncepcionais de alta eficácia deve ser enfatizada para diminuir o risco de gravidez não planejada, sempre associado ao uso de métodos de barreira como o preservativo masculino ou feminino para se obter realmente “sexo seguro” em ambos os sentidos, não engravidar e não contrair DST.

A adolescente precisa ser ouvida e a escolha do método deve ser dela, obedecendo sempre às contraindicações.

A adolescente necessita de atenção constante. Seus atendimentos devem ocorrer com intervalo curto de duração. O retorno para controle do uso do método deve ser feito 1 mês após o início do anticoncepcional e a cada 3 meses para ser reforçado seu uso.

### **Métodos utilizados entre as adolescentes**

#### **Métodos de barreira**

O método de barreira mais utilizado entre os adolescentes é o preservativo masculino, que apresenta eficácia moderada e o seu uso costuma não ser constante. Sua utilização deve ser estimulada para todas as relações, para proteção de DST, de preferência associada a métodos mais eficazes.

### Métodos hormonais

O anticoncepcional hormonal combinado oral é um dos métodos mais conhecidos e usados entre as adolescentes. Atualmente seu emprego pode ser feito independentemente do tempo decorrido desde a menarca (idade ginecológica). Para sua indicação, devem ser respeitados os critérios de elegibilidade médica para uso de contraceptivos hormonais.<sup>5</sup>

Atualmente, há uma variedade de anticoncepcionais hormonais que podem ser oferecidos com diferentes doses de estrógeno e tipos de progestágenos. Dessa forma, o médico necessita valorizar e individualizar os benefícios dos métodos contraceptivos antes da prescrição. Os benefícios mais procurados nessa faixa etária são a melhora da dismenorreia, da regularização do ciclo, diminuição da duração e da intensidade do fluxo sanguíneo menstrual, da acne, do hirsutismo e da tensão pré-menstrual.

Os contraceptivos hormonais orais usados preferencialmente são os combinados monofásicos de baixa dose hormonal, que contêm associação de estrógeno ( $\leq 30$  mcg de etinilestradiol) e progestágenos (levonorgestrel, gestodene, desogestrel ou drospirenona).

Para adolescentes com acne e hirsutismo, está indicada a associação do etinilestradiol com um progestágeno menos androgênico, como acetato de ciproterona, clormadinona, drospirenona ou desogestrel.

Apesar de os métodos hormonais orais serem conhecidos e muito utilizados, a sua taxa de continuidade de uso é baixa. É imperativo ressaltar a necessidade de ingestão regular dos comprimidos, para que não ocorra queda da eficácia do método.<sup>6</sup> A incidência de falha por esquecimento ou uso incorreto pode atingir 8% no primeiro ano de uso, com 28% das jovens de 15 a 17 anos referindo que esqueceram duas ou mais pílulas nos últimos ciclos.

Para tentar diminuir o esquecimento das orientações sobre o uso correto do método, alguns autores têm preconizado o início no mesmo dia da

consulta (*quick start*)<sup>7,8</sup> (Figura 1). A vantagem é que a adolescente fica mais propensa para iniciar e continuar utilizando o método.

O anticoncepcional hormonal oral somente com progestágeno pode ser usado, mas a adolescente deve ser advertida sobre a maior frequência de irregularidade menstrual, e que poderá evoluir para a amenorreia.

### **Anticoncepção hormonal – outras vias**

As adolescentes buscam métodos mais fáceis, práticos, seguros e com alta eficácia. A informação sobre outras vias de administração pode aumentar a satisfação e, com isso, melhorar a taxa de continuidade.

**Via intramuscular** – Podem ser utilizados os constituídos exclusivamente de progestágenos ou os associados com estrógeno.

Os injetáveis hormonais combinados (mensais) são métodos de grande aceitabilidade entre as adolescentes, podendo ser prescritos observando-se as contraindicações, que são semelhantes às dos anticoncepcionais hormonais combinados orais. Como vantagens apresentam a facilidade de uso, por não dependerem de ingestão diária regular pela paciente. Em estudo realizado no setor de Planejamento Familiar da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), este método mostrou boa taxa de aceitação e satisfação entre as adolescentes, com alta eficácia, bom controle de ciclo, melhora da dismenorreia e da irritabilidade.<sup>9</sup>

O injetável trimestral compreende o uso de um progestágeno isolado, o acetato de medroxiprogesterona. Apresenta praticidade, facilidade de uso, alta eficácia e um retorno à fertilidade que pode demorar de 6 a 8 meses. Este método apresenta indicação precisa para a jovem que está amamentando ou que é portadora de alguma doença, como anemia falciforme, epilepsia, retardo mental ou que tenha contraindicação para uso de estrógeno.<sup>10,11</sup>



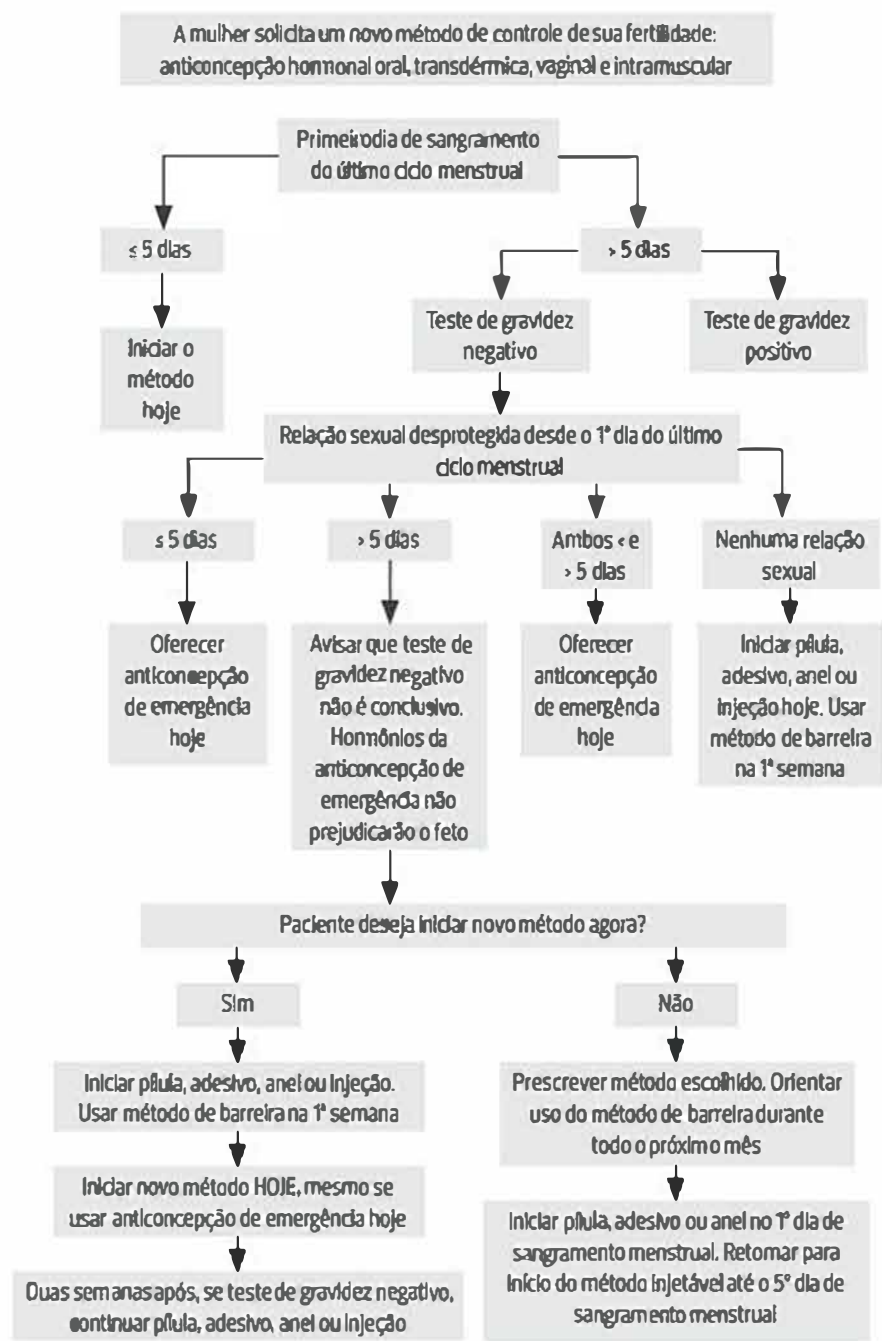


FIGURA 1 Quando iniciar um método contraceptivo.

Estudos têm demonstrado alteração, como perda de massa óssea durante a sua utilização no longo prazo. No entanto, a literatura tem observado que após a parada de uso há um ganho de massa óssea com retorno aos valores iniciais. Algumas sociedades como OMS, Society for Adolescent Medicine, Society of Obstetrics and Gynecology of Canada (SOGC), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) têm orientado seu uso sem restrição de tempo para as adolescentes.<sup>11,12</sup> As usuárias devem ser orientadas a ingerir dieta com quantidade adequada de cálcio, de vitamina D e estimuladas a praticar exercícios.

**Via vaginal** – O anel vaginal é um contraceptivo hormonal combinado que contém etinilestradiol e etonogestrel. É um método anticoncepcional de alta eficácia, praticidade e facilidade de uso. Apresenta bom controle de ciclo, com poucos efeitos colaterais. Está indicado principalmente para aquelas jovens que se esquecem de tomar os comprimidos ou que apresentam intolerância gástrica.

**Via transdérmica** – Trata-se de uma opção contraceptiva hormonal combinada composta de etinilestradiol e norelgestromina. É constituída de três adesivos que devem ser usados a partir do primeiro dia de menstruação e trocados a cada sete dias, até completar 21 dias, seguidos de uma semana sem adesivo por ciclo. Como vantagens apresentam a alta eficácia e facilidade de uso.<sup>13,14</sup>

**Via subdérmica** – O implante contendo etonogestrel (Implanon®) pode oferecer anticoncepção de alta eficácia por tempo prolongado e é de fácil utilização. Está indicado para todas as adolescentes que desejam utilizá-lo e para aquelas que apresentam contraindicação para o uso de estrógeno, como as que estão amamentando ou que têm alguma doença.

Semelhante a todos os métodos que contêm apenas progestágeno, os implantes apresentam padrão de sangramento imprevisível e a adolescen-

te deve ter conhecimento dessas alterações. Em trabalho realizado no Setor de Planejamento Familiar da Unifesp, verificou-se que 38,6% das usuárias evoluíram em amenorreia e menos de 5% delas apresentaram sangramento prolongado (por mais de 14 dias) ou frequente (mais de 4 episódios de sangramento em 90 dias) após 1 ano de seguimento. Não houve gravidez ou desejo de retirar o implante, mostrando bom grau de satisfação com o método.<sup>15</sup>

Anticoncepção de emergência

A anticoncepção de emergência (AE) é definida como a utilização de um fármaco ou dispositivo para evitar a gravidez após uma atividade sexual desprotegida. Deve ser indicada em situações especiais, como em casos de violência sexual, relação sexual desprotegida, erro de uso ou falha de outros métodos (Tabela 1). Todas as adolescentes necessitam ter informação sobre AE. Atualmente, recomenda-se o uso de pílula com progestágeno, contendo 1,5 mg de levonorgestrel em dose única. A prescrição e o uso deste método são aprovados pelo Ministério da Saúde.

TABELA 1 Indicações para o uso da contracepção de emergência (OMS, 2012)

Indicar o uso quando a paciente teve relação sexual, porém:
Não utilizou nenhum método contraceptivo
Usou incorretamente o preservativo ou este se rompeu
Não usou três ou mais pílulas consecutivas do anticoncepcional hormonal combinado
Tomou pílula só com progestágeno com atraso > 3 horas (mini pílula) ou mais de 12 horas (pílula desogestrel 75 mcg); esqueceu-se de tomar duas ou mais pílulas combinadas
Tomou Injeção de acetato de medroxiprogesterona com atraso ≥ 2 semanas
Houve descolamento, atraso na colocação ou remoção precoce do contraceptivo transdérmico ou anel vaginal hormonal
Ocorreu a expulsão do DIU

### Dispositivo intrauterino (DIU) e sistema intrauterino com levonorgestrel (SIU)

Os DIU são métodos seguros e eficazes. Apesar de existirem poucos estudos avaliando apenas usuárias adolescentes, os resultados observados são bons, com dados semelhantes aos das mulheres adultas.<sup>16</sup>

A utilização do DIU (com cobre) em adolescentes vem crescendo. O ACOG e a OMS recomendam seu uso, independentemente da paridade.<sup>16</sup>

As usuárias de DIU necessitam ser informadas de que podem evoluir com alterações nos padrões de sangramento, especialmente nos primeiros meses de uso.<sup>16</sup>

Os profissionais de saúde desempenham papel importante no aumento da conscientização e das atitudes positivas em relação ao DIU. Por ser um método seguro, conveniente e prático, ele pode ser oferecido como primeira opção de escolha, especialmente para adolescentes em risco de gravidez indesejada.<sup>16</sup>

### Métodos anticoncepcionais de longa duração

Métodos de longa duração são aqueles cuja administração é menor do que uma vez ao mês. Não necessitam de motivação diária das pacientes para obter alta eficácia, uso adequado e boa taxa de continuidade. São eles: injetável trimestral (IT), implante e DIU.<sup>17</sup>

A eficácia destes métodos é maior que a dos hormonais administrados por via oral, vaginal ou transdérmica e não é modificada na usuária adolescente.

Os métodos de longa duração reduzem a incidência de gravidez não planejada em grupos de alto risco, como entre adolescentes usuárias de droga.<sup>16</sup>

Como conclusão, ressalta-se que a indicação de métodos de longa duração com elevada eficácia e conveniência, como o implante, o IT e o DIU, deve fazer parte do arsenal dos métodos contraceptivos indicados para a adolescente com vida sexual ativa.

## Referências bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. El embarazo y el aborto en la adolescencia. Serie de Informes Técnicos; 1975, n. 538.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion. Committee on adolescent health care 2010, n. 460.
3. Brasil. Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o estatuto da criança e do adolescente e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 jul. 1990. Disponível em: [www.mj.gov.br/sedh/ct/conanda/eca3.pdf](http://www.mj.gov.br/sedh/ct/conanda/eca3.pdf).
4. Conselho Federal de Medicina. Código de Ética Médica. Cap.IX: Sigilo profissional, art. 74. 2010. Disponível em: [http://www.portalmc.org.br/novocodigo/Integra\\_9.asp](http://www.portalmc.org.br/novocodigo/Integra_9.asp); acessado em 20 de setembro de 2015.
5. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4.ed. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9789241563888/en/Index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/Index.html).
6. Bitzer J. Oral contraceptives in adolescent women. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(1):77-89.
7. Hartman LB, Monasterio E, Hwang LY. Adolescent contraception: review and guidance for pediatric clinicians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2012; 42(9):221-63.
8. The Center for Reproductive Health Education in Family Medicine (RHEDI). Quick start algorithm. Disponível em: <http://www.rhedi.org>; acessado em 20 de setembro de 2015.
9. Jacobucci MSB, Guazzelli CA, Barbieri M, Araujo F, Moron A. Bleeding patterns of adolescents using a combination contraceptive injection for 1 year. *Contraception* 2006; 73(6):594-7.
10. Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Clark MK, Kaunitz AM; Society for Adolescent Medicine. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents – the black box warning: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2006; 39(2):296-301.
11. ACOG Committee on Practice Bulletins–Gynecology. ACOG Practice Bulletin N. 73: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6):1453-72.
12. Committee Opinion N. 602: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6):1398-402.
13. Archer DF, Cullins V, Creasy GW, Fisher AC. The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho Evra®) on contraceptive efficacy. *Contraception* 2004; 69(3):189-95.

14. Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Dunn K, Harel D. Adolescents' experience with the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive method Ortho Evra. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18(2):85-90.
15. Guazzeil CA, Quelroz FT, Barbieri M, Torloni MR, Araujo FF. Etonogestrel implant in postpartum adolescents: bleeding pattern, efficacy and discontinuation rate. *Contraception* 2010; 82(3):256-9.
16. Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group; American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 539: adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4):983-8.
17. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Long-acting reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. RCOG, 2005.

### Leitura suplementar

1. Brasil. Adolescentes, Jovens e a Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde: um estudo sobre fecundidade, comportamento sexual e saúde reprodutiva, 1999. Rio de Janeiro: Sociedade Civil Bem Estar Familiar no Brasil (Benfam), 1999.

# 38 Contracepção em situações especiais

MARTA CURADO CARVALHO FRANCO FINOTTI

## Introdução

O uso de contraceptivos hormonais para o planejamento familiar é rotina há mais de 40 anos.<sup>1</sup> Apesar disso, mulheres em situações clínicas especiais nem sempre recebem orientações adequadas sobre o seu uso.<sup>1</sup> Atualmente, a taxa de gravidez não planejada em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, permanece em nível epidêmico e caracteriza quase metade de todas as gestações.<sup>2</sup>

O ideal seria fazer a prevenção da gestação indesejada por meio de educação e do uso de métodos contraceptivos. As opções contraceptivas são cada vez maiores e os riscos do uso de contraceptivos hormonais, cada vez menores, quando comparados a medicamentos com dosagens elevadas. Além disso, os anticoncepcionais oferecem também benefícios não contraceptivos às suas usuárias.<sup>1</sup> Foram avaliados métodos contraceptivos hormonais orais e injetáveis, contracepção de emergência, anel vaginal, implantes subdérmico e transdérmico e dispositivo intrauterino (DIU).<sup>3-5</sup>

Os critérios de elegibilidade para o uso de métodos contraceptivos da Organização Mundial da Saúde (OMS) são:<sup>6</sup>

- categoria 1: não há restrição para o uso do método contraceptivo;
- categoria 2: vantagens do uso do contraceptivo superam os possíveis riscos;
- categoria 3: riscos do uso do contraceptivo superam os benefícios;
- categoria 4: uso do contraceptivo é inaceitável.

**TABELA 1** Categorias relativas a métodos temporários

Categoria	Com critério clínico	Com critério clínico limitado
1	Use o método em qualquer circunstância	Sim (use o método)
2	De modo geral, use o método	
3	Em geral, não se recomenda o uso do método a menos que outros métodos, mais adequados, não estejam disponíveis ou sejam aceitáveis	Não (não use o método)
4	O método não deve ser usado	

Serão abordadas as principais condições clínicas especiais e as melhores opções contraceptivas disponíveis. A síntese encontra-se descrita na Tabela 2.

**TABELA 2** Síntese dos critérios de elegibilidade para uso de método contraceptivo em condições clínicas especiais, segundo categorias, conforme recomendações da OMS, 2015

Condição clínica	ACO	Anel vaginal	DIU-LNG	Patch	ACI	POP
Idade > 40 anos	1	1	1	1	1	1
Tabagismo e idade < 35 anos	2	2	1	2	2	1

(continua)



TABELA 2 Síntese dos critérios de elegibilidade para uso de método contraceptivo em condições clínicas especiais, segundo categorias, conforme recomendações da OMS, 2015 (continuação)

Condição clínica	ACO	Anel vaginal	DIU-LNG	Patch	ACI	POP
Tabagismo e idade ≥ 35 anos • consumo < 15 cigarros/dia	3	3	1	3	2	1
Tabagismo e idade ≥ 35 anos • consumo ≥ 15 cigarros/dia	4	4	1	4	3	1
Hipertensão arterial controlada	3	3	1	3	3	1
Obesidade • índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30	2	2	2	2	2	1
Infecção pelo HIV • risco de adquirir com uso do método	1	1	1	1	1	1
Infecção pelo HIV • uso de antirretroviral	1/2/3	1/2/3	1/2	1/2/3	1/2/3	1/2
Diabete melito • sem doença vascular periférica	2	2	2	2	2	2
Diabete melito • com doença vascular periférica	3/4	3/4	2	3/4	3/4	2
Depressão	1	1	1	1	1	1
Lúpus eritematoso sistêmico • com anticorpo antifosfolípide	4	4	3	4	4	3
Lúpus eritematoso sistêmico • sem anticorpo antifosfolípide	2	2	2	2	2	2

ACO: anticoncepcional oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino de levonorgestrel; patch: adesivo transdérmico; ACI: anticoncepcional injetável; POP: pílula de progesterona.

Categorias: 1: não há restrição para o uso do método contraceptivo; 2: vantagens do uso de contraceptivo superam os possíveis riscos; 3: riscos do uso de contraceptivo superam os benefícios; 4: uso do contraceptivo é inaceitável.

Doenças autoimunes e vasculares<sup>7-9</sup>

Situação clínica	Método	CHC (O/T/V)
Lúpus eritematoso sistêmico (LES) (1)		
a) Anticorpo antífosfolípido positivo ou desconhecido		4
b) Trombocitopenia severa		2
c) Terapêutica imunossupressiva		2
d) Nenhuma das condições anteriores presentes		2
Síndrome de Raynaud (2)		
a) Primária		1
b) Secundária		
b.1) Sem anticoagulante lúpico		2
b.2) Com anticoagulante lúpico		4
Artrite reumatoide (3)		
a) Sob terapêutica imunossupressora		2
b) Sem terapêutica imunossupressora		2
Mutações trombogênicas conhecidas (4) (Exs.: fator V de Leiden; mutação da protrombina; deficiência da proteína S, C e antitrombina)		4
Tromboembolismo venoso (TEV) (5) (Inclui a trombose venosa profunda [TVP] e a embolia pulmonar [EP])		
5.1. Antecedentes de TEV		4
5.2. TEV presente (sob anticoagulante)		4
5.3. História familiar de TEV		
a) Familiar em 1º grau com idade < 45 anos		2
b) Familiar em 1º grau com idade ≥ 45 anos		2
5.4. Cirurgia <i>major</i>		
a) Com imobilização prolongada		4
b) Sem imobilização prolongada		2
5.5. Cirurgia <i>minor</i> sem imobilização		1
5.6. Imobilização não cirúrgica (paraplegia, doença debilitante)		4
Trombose venosa superficial (6)		
a) Varizes superficiais		1
b) Tromboflebite superficial		2

I: Início do método; c: continuação do método; CHC: contraceptivos hormonais combinados; O: orais;  
T: transdérmicos; V: vaginais; PO: pílula oral; SIU-LNG: sistema intrauterino de levonorgestrel; DIU-Cu:  
dispositivo intrauterino de cobre.

PO	Implante	P. Injetável	SIU-LNG	DIU-Cu
3 2 2 2	3 3i/2c 2 2	3 3i/2c 2 2	3 2 2 2	1 3i/2c 2i/1c 1
1	1	1	1	1
1 3	1 3	1 3	1 3	1 1
1 1	1 1	2/3 2	2i/1c 1	2i/1c 1
2	2	2	2	1
2 2	2 2	2 2	2 2	1 1
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2 1 1 1	2 1 1 1	2 1 1 1	2 1 1 1	1 1 1 1
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1

### Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Mulheres com LES têm um risco aumentado de doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral (AVC) e tromboembolismo. Uma mulher que possui LES e uma dessas condições coexistentes deve receber as mesmas recomendações das mulheres com essas doenças.

As mulheres com LES devem ser informadas sobre risco de uma gravidez não planejada. Os efeitos negativos de uma gravidez não planejada em pacientes lúpicas podem ser devastadores e isso deve ser levado em consideração na indicação de contracepção. O uso de métodos naturais ou de barreira pode não ser a opção mais aconselhada, considerando a eficácia desses métodos no uso habitual.

As recomendações de contracepção no LES devem ser subdivididas em quatro subcategorias baseadas nos diferentes riscos para complicações na doença. As subcategorias são:

1. Anticorpos antifosfolipídicos positivos: a presença desses anticorpos aumenta significativamente o risco para trombose venosa e arterial. Não se devem usar CHC (orais, transdérmico e anel vaginal). Os progestágenos devem ser usados com precaução, pelo risco trombótico. Não há restrição ao uso de DIU-Cu.
2. Trombocitopenia severa: a presença de trombocitopenia aumenta o risco hemorrágico. Esse fator de risco deve ser considerado de acordo com a gravidade da trombocitopenia e as suas manifestações clínicas. A manifestação mais comum é a presença de menorragias. Todos os métodos hormonais podem ser usados no controle das menorragias, incluindo o DIU-LNG. O benefício de uso desses métodos ultrapassa o risco. O uso de acetato de medroxiprogesterona deve ser indicado com prudência, uma vez que pode associar-se a perdas irregulares e é irreversível por um período de 11 a 13 semanas. A colocação de DIU-Cu e implante deve

ser protelada para uma fase de estabilidade (categoria 3) pelo risco de complicações hemorrágicas na colocação.

3. Terapêutica imunossupressora: nas mulheres sob essas condições, o benefício do uso de contracepção (todos os métodos) em geral é superior aos riscos se não existirem outras condições ou complicações presentes.
4. LES sem complicações: todos os métodos estão disponíveis. O benefício do uso de contracepção em geral é superior ao risco. Estudos clínicos randomizados não mostraram aumento do risco de trombose em mulheres com LES usuárias de contraceptivos orais combinados (COC), desde que apresentem doença leve a moderada e ausência de anticorpos antifosfolípidos, o que indica que o uso de COC é seguro nessas pacientes (categoria 2).<sup>6</sup>

### **Síndrome de Raynaud**

A síndrome de Raynaud primária não é uma contraindicação ao uso de CHC. A síndrome de Raynaud secundária na presença de outras situações clínicas, como esclerodermia, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico com anticorpo lúpico presente, tem um risco trombótico aumentado, devendo ser considerados os critérios referidos no item LES.

### **Artrite reumatoide**

Não existe evidência no agravamento da doença com o uso de CHC, progestágeno injetável e implante. O acetato de medroxiprogesterona nas mulheres sob corticoterapia de longa duração ou com fatores de risco para fraturas não traumáticas deve ser considerado categoria 3.

### **Mutações trombogênicas conhecidas**

Nas mulheres com mutações trombogênicas, o risco de trombose é 2 a 20 vezes maior nas usuárias de COC do que nas mulheres que não utilizam.

Mulheres heterozigotas para a mutação do fator V de Leiden usuárias de COC têm risco cinco vezes maior do que as não usuárias. A mutação do fator V de Leiden é a causa hereditária mais comum de tromboembolismo venoso (TEV), presente em cerca de 30% dos indivíduos acometidos, seguida pela mutação do gene da protrombina. Deficiências de antitrombina III, proteína C e proteína S são responsáveis por 10 a 15% dos casos de trombose familiar. Portadoras de mutação do fator V de Leiden têm risco 30 vezes maior de desenvolver trombose venosa profunda (TVP).

O rastreamento de trombofilias antes de se prescrever anticoncepcional oral combinado (ACO) não se justifica, considerando a sua raridade e o custo dos exames de rastreio.

A incidência de todas as trombofilias na população geral é de 0,5%, com incidência baixa de trombose venosa. Apenas 1/3 das pacientes portadoras é detectado pelos exames disponíveis. Entretanto, em pacientes com história pessoal ou familiar de trombose, esse rastreamento deve ser feito.

COC não devem ser usados em pacientes com mutação no fator V de Leiden e deficiência de proteína C, S e antitrombina III, uma vez que aumentam significativamente o risco de TEV (categoria 4). Entretanto, o risco de TVE durante a gestação nessas pacientes é maior do que o associado ao uso de contracepção hormonal. O uso do progestágeno isolado (PI) não foi relacionado com aumento do risco de TVE e pode representar uma opção adequada para mulheres portadoras de trombofilias. Métodos de barreira ou DIU são também escolhas possíveis.

### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

A TEV raramente acomete mulheres em idade reprodutiva e sua incidência aumenta com a idade. O uso de contraceptivos orais está associado a um au-

mento de duas a quatro vezes na incidência de TEV. O risco de TEV associado às trombofilias é potencializado pelo uso de COC.

As novas recomendações para as mulheres com TEV/embolismo pulmonar (EP) sob anticoagulação definem que os CHC devem ser evitados (COC, sistema transdérmico e anel vaginal).

Na fase aguda da doença, os progestágenos devem ser evitados (categoria 3). Não existe evidência direta do risco de uso de PI nas mulheres com TEV/EP sob anticoagulação. Apesar da evidência inconsistente do risco de trombose venosa com o uso de PI em mulheres saudáveis, qualquer aumento de risco é substancialmente menor do que com os CHC.

É limitada a evidência sobre o risco de complicação local na colocação de um implante e no local da injeção do progestágeno.

O uso de SIU-LNG na fase aguda do TV/EP é categoria 3.

É limitada a evidência do risco hemorrágico de colocação de um DIU.

A absorção sistêmica do SIU-LNG é baixa e não há evidência provada do aumento do risco de TEV. Nas mulheres com SIU-LNG que desenvolvem TEV, pode ser considerada a remoção do DIU. O risco de gravidez e o risco da permanência do DIU devem ser discutidos com a paciente.

O uso de SIU-LNG deve ser ponderado com terapêutica no controle das menorragias associadas à anticoagulação crônica.

A história familiar de TEV alerta o clínico de que a paciente pode ter risco individual de TEV, mas não significa necessariamente a presença de trombofilia. A identificação de trombofilia familiar significa risco aumentado de TEV.

Cirurgia maior inclui cirurgias com duração superior a 30 minutos. Procedimentos de elevado risco de TEV incluem: cirurgia-geral e ortopédica, trauma e neurocirurgia. Os CHC devem ser descontinuados pelo menos 4 semanas antes da cirurgia, considerando um método alternativo.

Cirurgia menor inclui intervenções com duração inferior a 30 minutos (p.ex., laqueadura tubária laparoscópica), histeroscopia e artroscopia. A cirurgia das varizes tem um risco baixo de TEV.

Imobilização por causa de hospitalização por traumatismo e doença aguda está associada a um risco elevado de TEV. A continuação de CHC deve ser ponderada até a mobilização, devendo considerar-se outros métodos.

**Trombose venosa superficial**

A presença de veias varicosas não é fator de risco para TEV/EP.

**Doenças cardiovasculares<sup>10-14</sup>**

Situação clínica \ Método	CHC (O/T/V)	PO	Implante	P. injetável	SIU- -LNG	DIU-Cu
Múltiplos fatores de risco de doença cardiovascular (1)						
(idade, tabagismo, diabete e HTA)	3/4	2	2	3	2	1
Hipertensão (2)						
a) Controlada	3	1	1	3	1	1
b) Não controlada						
b.1) Sistólica > 140 a 159 mmHg ou diastólica > 90 a 94 mmHg	3	1	1	3	1	1
b.2) Sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 95 mmHg	4	2	2	4	2	1
c) Doença vascular(*)	4	2	2	4	2	1
Antecedentes de HTA gestacional / pré-eclâmpsia ou eclâmpsia com TA normal (3)	2	1	1	1	1	1

(continua)



(continuação)

Situação clínica	Método	CHC (O/T/V)	PO	Implante	P. injetável	SIU- -LNG	DIU-Cu
Antecedentes ou presença de doença cardíaca isquêmica (4)		4	2I/3c	2I/3c	3	2I/3c	1
Antecedentes de AVC (5)		4	2I/3c	2I/3c	3	2I/3c	1
Doença valvular cardíaca (6)							
a) Não complicada		2	1	1	2	1	1
b) Complicada (HTA, fibrilação arterial ou antecedentes de endocardite bacteriana)		4	1	1	4	2	2
Cardiomiopatia periparto (7)							
a) Função cardíaca normal ou ligeiramente alterada		4	1	1	1	2	2
b) Função cardíaca moderada ou severamente alterada		4	2	2	2	2	2

(\*) Doença vascular inclui: doença coronária que se apresente com angina; doença vascular periférica apresentando claudicação intermitente; retinopatia hipertensiva e acidentes isquêmicos transitórios.

I: início do método; c: continuação do método; CHC: contraceptivos hormonais combinados; O: orais; T: transdérmicos; V: vaginais; PO: pílula oral; SIU-LNG: sistema intrauterino de levonorgestrel; DIU-Cu: dispositivo intrauterino de cobre; AVC: acidente vascular cerebral; HTA: hipertensão arterial pulmonar.

(1) Múltiplos fatores de risco de doença cardiovascular

Na presença de múltiplos fatores de risco de doença cardiovascular, cada um deles aumenta o risco de doença, portanto os CHC não devem ser usados. No entanto, a presença de dois fatores de risco na categoria 2 não implica passagem para uma classe superior.

Certos progestágenos aumentam o risco trombótico, porém, esse aumento é substancialmente menor do que com os CHC. Os efeitos do progestagênio injetável podem prolongar-se após suspensão do método.

## (2) Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Na HAS, as categorias estão estabelecidas, assumindo que não estão presentes outros fatores de risco de doença cardiovascular. Quando múltiplos fatores de risco de doença cardiovascular estão presentes, o risco com o uso de CHC pode aumentar.

As mulheres com HAS em que a monitoração não é possível de ser realizada devem ser consideradas com HAS não controladas.

### HAS tratada e controlada

Uma mulher com HAS adequadamente tratada e controlada tem um risco reduzido de infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVC quando comparada com uma mulher com HAS não tratada. As *guidelines* da British Cardiovascular Society sugerem que, embora os estrógenos possam ser usados em mulheres com HAS controlada, outros métodos serão mais adequados se disponíveis.

A decisão de iniciar terapêutica anti-hipertensiva é tomada para valores tensionais de 160 x 100 mmHg ou superiores. A decisão de continuar ou suspender o uso de um método CHC pode ser tomada em valores tensionais mais baixos, devendo ser sugerido um outro método disponível.

É limitada a evidência de que as mulheres com HAS usuárias de contraceptivos só com progestágeno tenham um risco aumentado de complicações cardiovasculares, quando comparadas com as não usuárias.

### HAS tratada e não controlada

As mulheres com HAS não controlada e usuárias de CHC têm um risco aumentado de morte súbita, infarto e doença vascular arterial periférica quando comparadas com as não usuárias de CHC. A descontinuação dos CHC em uma mulher com HAS pode melhorar o controle tensional.

### **(3) Antecedentes de HAS gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia com PA normal**

As mulheres com antecedentes de HAS na gravidez que usem CHC têm um risco aumentado de infarto agudo do miocárdio (IAM) e tromboembolismo comparado com as usuárias de CHC sem esses antecedentes. O risco absoluto de IAM e tromboembolismo mantém-se muito baixo.

### **(4) Doença valvular cardíaca**

Ocorre quando uma das quatro válvulas está estenótica e/ou incompetente. Inclui estenose aórtica, defeito do septo arterial, cardiomiopatia (hipertrofica ou dilatada), coartação da aorta, transposição de grandes vasos, doença de Ebstein, síndrome de Eisenmenger, persistência do ducto arterial, atresia pulmonar, estenose pulmonar, tetralogia de Fallot, atresia tricúspide, defeito de septo ventricular e anomalia da veia pulmonar.

Nas mulheres com doença valvular cardíaca, os CHC podem aumentar o risco de trombose arterial, sobretudo naquelas com doença valvular complicada.

A profilaxia da endocardite está indicada na inserção e remoção do DIU nas mulheres com próteses valvulares, antecedentes de endocardite e valvulopatias com regurgitação.

### **(5) Cardiomiopatia periparto**

Função cardíaca normal ou ligeiramente alterada (New York Association Funcional Class I ou II) classifica mulheres sem ou com ligeira limitação para as atividades do cotidiano, respectivamente. Se a cardiomiopatia for < 6 meses, o uso de CHC é classe 4; se for ≥ 6 meses, o uso de CHC é classe 3.

Função cardíaca moderada ou severamente alterada (New York Association Funcional Class III ou IV) classifica mulheres com marcada limita-

ção para sua atividade do cotidiano ou que têm de estar em repouso, respectivamente.

Não existe evidência sobre a segurança do uso de contraceptivos hormonais combinados nas mulheres com cardiomiopatia periparto. É limitada a evidência obtida em estudos não comparativos de mulheres com doença cardíaca que desenvolveram HAS e isquemia do miocárdio com o uso de CHC. Não foram relatados casos de falência cardíaca. Os CHC podem induzir um aumento da retenção hídrica em mulheres saudáveis. Nas mulheres com cardiomiopatia periparto, a retenção hídrica pode agravar a falência cardíaca, pelo que os CHC devem ser evitados. Os CHC podem induzir arritmia cardíaca nas mulheres saudáveis. As mulheres com cardiomiopatia periparto têm um risco elevado de arritmias, razão pela qual os CHC também devem ser evitados.

Não existe evidência da segurança no uso de contraceptivos hormonais com progestágenos nas mulheres com cardiomiopatia periparto. É limitada a evidência indireta de estudos não comparativos em mulheres com doença cardíaca que desenvolveram HAS, tromboembolismo e insuficiência cardíaca com o uso de acetato de medroxiprogesterona e progestágeno oral.

Pode-se concluir que os COC são então considerados categoria 3 pela OMS, ou seja, o uso deve ser desencorajado, a menos que não haja outros métodos disponíveis ou que o risco para seu uso seja inaceitável. Assim, mulheres hipertensas não tratadas ou sem controle adequado não devem usar contraceptivos hormonais (categoria 4). O antecedente de hipertensão na gravidez não contraindica o uso de contraceptivos hormonais, mas deve haver um acompanhamento médico adequado (categoria 2). Doenças cardíacas isquêmicas atuais ou pregressas e acidente vascular encefálico (AVE) contraindicam o uso de CHC (categoria 4). Pacientes com múltiplos riscos cardiovasculares devem optar por contraceptivos com PI, com menor número de eventos tromboembólicos.

Doenças metabólicas e endócrinas<sup>15-22</sup>

Situação clínica	Método	CHC (O/T/V)	PO	Implante	P. injetável	SIU- -LNG	DIU- -Cu
Dislipidemia (1)		2/3	2	2	2	2	1
Obesidade (2)							
a) IMC ≥ 30 a 34 kg/m²		2	1	1	2	1	1
b) IMC ≥ 35 a 39 kg/m²		3	1	1	2	1	1
c) IMC ≥ 40 kg/m²		4	2	2	2	1	1
Cirurgia bariátrica (3)							
a) Procedimento restritivo – diminuição da capacidade gástrica		1	1	1	1	1	1
b) Procedimento com má absorção – diminuição da absorção de nutrientes e calorias		3 (0); 1 (T,A)	3	1	1	1	1
Diabete (4)							
a) Antecedentes de diabete gestacional		1	1	1	1	1	1
b) Sem vasculopatia							
b.1) Sem Insulinoterapia		2	2	2	2	2	1
b.2) Com insulinoterapia		2	2	2	2	2	1
c) Nefropatia/retinopatia/neuropatia		3/4	2	2	3/4	2	1
d) Outra doença vascular ou diabete com > 20 anos de duração		3/4	2	2	3/4	2	1
Doença da tireoide (5)							
a) Bócio simples		1	1	1	1	1	1
b) Hipertireoidismo		1	1	1	1	1	1
c) Hipotireoidismo		1	1	1	1	1	1
Doença da hipófise (6)							
a) Hiperprolactinemia		1	1	1	1	1	1

CHC: contraceptivos hormonais combinados; O: orais; T: transdérmicos; V: vaginais; PO: pílula oral; SIU-LNG: sistema intrauterino de levonorgestrel; IMC: índice de massa corpórea; DIU-Cu: dispositivo intrauterino de cobre.

### (1) Dislipidemia

O rastreio por rotina não está indicado. Os valores isolados dos lipídios são fatores preditivos pouco significativos do risco de doença cardiovascular. Na presença de outros fatores de risco, o uso de CHC passa à categoria 3 ou 4.

Algumas dislipidemias são fatores de risco para doença cardiovascular, de forma que a categoria deve ser adaptada ao diagnóstico, à severidade e à presença de outros fatores de risco de doença cardiovascular.

A hipercolesterolemia comum e a da dislipidemia familiar combinada estão associadas a um aumento de risco de doença coronária, o que em geral acontece depois dos 60 anos de idade.

A hipercolesterolemia familiar (autossômica dominante) tem uma prevalência de 1 em 500. As mulheres com essa condição têm um risco 4 vezes maior de doença coronária.

### (2) Obesidade

O risco de TEV se eleva com o aumento do índice de massa corpórea (IMC) e quase duplica para um IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$ . As mulheres obesas que usam CHC têm risco de TEV quando comparadas com as não usuárias. O risco absoluto mantém-se baixo. Os estudos são limitados relativamente à interferência da obesidade na eficácia dos CHC. Dados relativos ao impacto da obesidade sobre a eficácia dos contraceptivos orais são limitados, mas pode haver uma diminuição da eficácia nesses casos (categoria 2). A eficácia do sistema transdérmico diminui para mulheres com peso superior a 90 kg.

Estudos propuseram que o mecanismo pelo qual a obesidade interfere no metabolismo do fármaco está relacionado com as alterações na absorção dos esteroides pelo aumento do metabolismo basal, pela degradação das enzimas hepáticas e pelo sequestro pelo tecido adiposo. O *clearance* de etinilestradiol e levonorgestrel está alterado nas mulheres obesas e resulta

em maiores níveis de hormônio folículoestimulante (FSH) e de hormônio luteinizante (LH), com maior potencial de ocorrência de ovulação no uso de ACO de baixa dosagem ou pílulas esquecidas.

Entretanto, estudos populacionais obtiveram resultados conflitantes sobre diminuição da eficácia dos ACO em mulheres obesas. Ensaios clínicos randomizados são necessários para concluir se a falência dos ACO está relacionada ou não com a obesidade. Se o método contraceptivo escolhido for ACO, a dose de 35 mcg de etinilestradiol, para evitar gestação, associada à baixa dose de levonorgestrel, para evitar o risco de trombose, deve ser a primeira escolha.

O uso do PI não mostrou aumento de casos de trombose em mulheres obesas e apresenta-se como opção segura para essas pacientes. Os DIU também são opções viáveis para mulheres obesas. O DIU-LNG apresenta ainda a vantagem de proteção endometrial contra hiperplasia e câncer de endométrio, mais frequentes nessas pacientes.

Os estudos mostram que as adolescentes obesas usuárias de acetato de medroxiprogesterona têm um risco aumentado de ganho de peso. São controversos os estudos sobre a perda de eficácia do implante nas situações de IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

### (3) Cirurgia bariátrica

Os procedimentos restritivos diminuem a capacidade de armazenamento gástrico e incluem a banda gástrica, a gastrectomia laparoscópica e a gastroplastia vertical. Não há evidência da alteração da eficácia dos CHC nas mulheres com banda gástrica.

Os procedimentos de má absorção implicam diminuição da absorção dos nutrientes e calorias pela ressecção do intestino delgado e incluem *bypass* gástrico e a derivação biliopancreática. As mulheres com cirurgia bariátrica com técnicas de má absorção têm risco de perda de eficácia dos contraceptivos orais decorrente das complicações operatórias (risco de diarreia e vômitos).

#### (4) Diabetes

Os critérios de elegibilidade para o uso de COC em mulheres diabéticas variam de acordo com a gravidade da doença, como doença vascular periférica (categorias 3 e 4), duração maior do que 20 anos de doença (categorias 3 e 4) e especificamente para mulheres com história de diabetes melito (DM) gestacional (categoria 1). Os COC podem interferir no metabolismo dos carboidratos e acelerar a ocorrência de doença vascular em mulheres com diabetes.

As combinações atuais não parecem causar esses efeitos em pacientes com diabetes tipo I (categoria 2). Embora os estudos não mostrem interferência no controle glicometabólico de pacientes diabéticas, o uso de ACO deve se aplicar somente às diabéticas não fumantes, com menos de 35 anos de idade, sem evidência de nefropatia ou retinopatia e/ou HAS, pois, teoricamente, essas pacientes apresentam risco aumentado de eventos vasculares. Os dados disponíveis sugerem que o uso de COC não precipita o diabetes tipo 2. É limitada a evidência de que o uso de métodos só com progestágenos (orais, acetato de medroxiprogesterona, implante e SIU-LNG) interfere com o controle e com a evolução da diabetes insulínica e não insulínica em curto e longo prazos (p.ex., níveis de HbA1c).

O uso do anel vaginal não interfere na resistência insulínica, portanto apresenta-se como opção adequada para contracepção em mulheres com risco de desenvolvimento de DM ou de síndrome metabólica. Os dispositivos intrauterinos, T de cobre ou com LNG, são também seguros e eficazes em pacientes portadoras de diabetes tipo I ou II.

#### (5) Doença da tireoide

Estrógenos aumentam a síntese e os níveis circulantes de *tiroxin binding globulin* (TBG), T4 e hormônio estimulante da tireoide (TSH), mas sem repercussão sobre os valores de tiroxina livre, o que, na prática, se traduz por ausência de



ação clínica significativa sobre a função tireóidea. A CHC e a contracepção só com progestativo podem ser usadas nos casos de bócio eutireóideo, hipertireoidismo ou hipotireoidismo.

(6) Doença da hipófise – hiperprolactinemia

Os estrógenos estimulam a secreção de prolactina e causam hipertrofia dos lactótrofos pituitários, mas não existe uma relação entre CHC e microadenomas.

O uso prévio de CHC não se relaciona com o tamanho dos prolactinomas no diagnóstico. Os CHC podem ser utilizados por mulheres com microadenomas sem receio de crescimento subsequente do tumor, devendo ser usado CHC de 15 a 20 mcg.

Doenças neurológicas<sup>23,24</sup>

Situação clínica	Método	CHC (O/T/V)	PO	P. Injetável	Implante	SIU-LNG	DIU-Cu
Cefalelas moderadas a severas		1i/2c	1i/1c	1	1	1	1
Enxaquecas							
1. Semaúra							
Idade < 35 anos		2i/3c	1i/2c	2	2	2	1
Idade ≥ 35 anos		3i/4c	1i/2c	2	2	2	2
2. Com aura:							
Em qualquer idade		4	2i/3c	4	2	2	1
Epilepsia		1	1	1	1	1	1
Drogas anticonvulsivantes							
a) Fenitoina, carbamazepina, barbitúricos, topiramato, primidona, oxcarbamazepina		3	3	2	2	1	1
b) Lamotrigina		3	1	3	1	1	1

CHC: contraceptivos hormonais combinados; O: orais; T: transdérmicos; V: vaginais; PO: pílula oral; SIU-LNG: sistema intrauterino de levonorgestrel; DIU-Cu: dispositivo intrauterino de cobre.

### Cefaleias e enxaqueca

No geral, as cefaleias não impedem o uso de nenhum contraceptivo. No entanto, deve-se ter atenção aos seus fatores agravantes.

Qualquer cefaleia que agrave ou se torne mais frequente com o uso de CHC deve ser cuidadosamente avaliada.

Independentemente da idade, se a mulher desenvolver cefaleia tipo enxaqueca com aura ou as crises, mesmo sem aura, agravarem-se durante a utilização dos CHC, eles devem ser suspensos.

As cefaleias intensas podem aumentar com o uso dos injetáveis e dos implantes.

Mulheres que apresentam enxaqueca com aura têm maior risco de AVE isquêmico trombótico. Entretanto, os estudos sobre uso de ACO em mulheres com enxaqueca não especificam o tipo de enxaqueca e mostram risco de AVE isquêmico aumentado em duas a três vezes para as usuárias de ACO. Assim, pacientes com enxaqueca não devem usar contraceptivos hormonais combinados (categorias 3 e 4), exceto aquelas com menos de 35 anos e com enxaqueca sem aura, não fumantes e sem outras doenças, desde que com supervisão adequada (categorias 1 e 2). Anticoncepcionais com PI, DIU T de cobre ou DIU-LNG são opções adequadas para pacientes portadoras de enxaqueca com aura.

### Epilepsia e drogas anticonvulsivantes

Se a epilepsia não for medicada, qualquer método contraceptivo pode ser escolhido.

Os CHC podem levar a um risco aumentado de falha do método por causa do aumento da ligação enzimática e metabolismo dos hormônios esteroides (estrógenos e progesterona).

Apesar de ser conhecido o efeito dos antiepilépticos na metabolização dos contraceptivos hormonais, pouco se considerou sobre a possibilidade de os contraceptivos interferirem com a farmacocinética dos antiepilépticos. Esse efeito pode depender do sistema enzimático envolvido.

As recomendações para a utilização da lamotrigina servem somente quando ela é usada em monoterapia. Quando se usam regimes de lamotrigina com outros medicamentos antiepilépticos que não induzem o sistema enzimático, como o valproato de sódio, eles não interferem no uso de CHC. Os níveis de lamotrigina decrescem significativamente com os CHC, dado que algumas mulheres apresentam um aumento da atividade convulsiva.

Não foram encontradas interações da lamotrigina com os PI, nem com o DIU-LNG.

A indução enzimática máxima pode levar 2 a 3 semanas até ser atingida, permanecendo ao longo de cerca de 4 semanas. Se o uso do fármaco for prolongado, o efeito indutor pode permanecer até 8 semanas após o fim da terapêutica, sendo indispensável associar outro método durante a utilização e até 4 a 8 semanas após a cessação da medicação.

Doenças psiquiátricas<sup>25</sup>

Situação clínica \ Método	CHC (O/T/V)	PO	P. Injetável	Implante	SIU- -LNG	DIU- -Cu
Doenças depressivas	1	1	1	1	1	1
• Doença bipolar						
• Depressão pós-parto						

CHC: contraceptivos hormonais combinados; O: orais; T: transdérmicos; V: vaginais; PO: pílula oral; SIU-LNG: sistema intrauterino de levonorgestrel; DIU-Cu: dispositivo intrauterino de cobre.

Depressão

Na sociedade atual, as doenças psiquiátricas são cada vez mais frequentes, nomeadamente as doenças depressivas.

Muito frequentemente, as mulheres são medicadas com antidepressivos.

Os estudos sobre o uso de contraceptivos hormonais em mulheres com depressão são limitados, mas, em geral, não mostram efeito. Mulheres com desordens depressivas não aparentam experimentar piora dos sintomas com o uso de contraceptivos hormonais (categoria I).

Todos os métodos são possíveis. Os métodos de longa duração podem ser boa opção neste grupo.

HIV/Imunodeficiência<sup>26,27</sup>

Situação clínica \ Método	CHC (O/T/V)	PO	P. Injetável	Implante	SIU-LNG	DIU-Cu
1. Elevado risco para HIV	1	1	1	1	2	2
2. Infecção HIV						
a) Sem TAR	1	1	1	1	2	2
b) Com TAR	1I/3c	1I/3c	1I/2c	1I/2c	2I 2/3c	2I 2/3c
3. Aids (com TAR)						
Clinicamente bem sob TAR	2	2	2	2	3I/2c	3I/2c
Interações medicamentosas						
a) Nucleosídeos Inibidores da transcriptase reversa (NRTI)	1	1	1	1	2I 3/2c	2I 3/2c
b) Não nucleosídeos Inibidores da transcriptase reversa (NNRTI)	2	2	1	2	2I 3/2c	2I 3/2c
c) Inibidores da protease	3	3	1	2	2I 3/2c	2I 3/2c

CHC: contraceptivos hormonais combinados; O: orais; T: transdérmicos; V: vaginais; PO: pílula oral; SIU-LNG: sistema intrauterino de levonorgestrel; DIU-Cu: dispositivo intrauterino de cobre; TAR: terapia antiretroviral.

A prevenção de uma gravidez não desejada é a maneira mais eficaz para reduzir a transmissão mãe-filho do HIV. Sendo assim, a mulher com HIV necessita de uma contracepção eficaz.

As medicações antirretrovirais (ARV) têm o potencial tanto de diminuir quanto de aumentar a biodisponibilidade dos hormônios esteroides. Dados limitados sugerem potenciais interações entre os ARV e os CHC, sobretudo os não nucleosídeos e os inibidores da protease.

Em mulheres soropositivas em uso do ritonavir (RTV), geralmente associado ao lopinavir (LPV), a contracepção de emergência deve ser feita com levonorgestrel exclusivo, por causa da redução significativa dos níveis séricos de etinilestradiol que ocorre no sistema microssomal hepático. Essa interação pode alterar a segurança e a eficácia tanto dos CHC quanto dos ARV.

O uso de ARV pode afetar os níveis dos esteroides nas usuárias de ACO (categorias 1, 2 e 3 do ARV). Em pacientes que usam pílulas de PI, esse efeito pode ser mais pronunciado (categorias 1, 2 e 3, a depender do ARV).

Contraceptivos hormonais não parecem interferir no risco de se adquirir infecção pelo HIV (categoria 1).

É fundamental o uso do preservativo.

Quando se utilizam CHC, ele deve ter 30 ug EE no mínimo.

Nas mulheres em risco de adquirirem a infecção pelo HIV, o DIU-Cu não aumenta o risco.

Em relação a usuárias de DIU, há pouca evidência que sugira complicações, principalmente as infecciosas. Os DIU não afetam a progressão da doença e o seu uso não aumenta o risco de transmissão para os parceiros.

Na fase de aids, as pacientes devem ser cuidadosamente vigiadas dado o risco de infecção pélvica.

## Conclusões

Contracepção hormonal é uma proposta segura, eficaz e reversível de prevenir a gravidez, e permite planejamento familiar adequado em mulheres com condições médicas especiais, já que possibilita programar uma gravidez para o momento oportuno quando as condições clínicas estiverem favoráveis. As diversas formulações e vias de administração disponíveis atualmente aumentam as opções da mulher e favorecem a adesão ao método.

Apesar de não haver formulação sem efeitos colaterais, os riscos de uma gravidez não planejada, principalmente em mulheres com doenças crônicas, podem causar piores consequências.

As pacientes devem ser individualizadas de acordo com suas condições clínicas para a escolha das melhores opções contraceptivas.

## Referências bibliográficas

1. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* 2008; 112:670-84.
2. Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006; 38:90-6.
3. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 2008; 90(5Suppl):S103-13.
4. Teal SB, Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34:113-26.
5. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11:41-7.
6. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5.ed. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/MEC-5/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/).
7. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1453-72.

8. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353:2539-49.
9. Cuiwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravito M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 114(2Pt1):341-53.
10. Farley TM, Meirik O, Collins J. Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks. *Hum Reprod Update* 1999; 5:721-35.
11. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A et al. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345(25):1787-93.
12. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypert* 2005; 19(6):451-5.
13. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:153-9.
14. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*. 1997; 349:1202-9.
15. Reifsnider E, Mendias N, Davila Y, Bever Babendure J. Contraception and the obese woman. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2013; 25:223-33.
16. Murthy AS. Obesity and contraception: emerging issues. *Semin Reprod Med* 2010; 28:156-63.
17. Weiss HG, Nehoda H, Labeck B, Hourmont K, Marth C, Aigner F. Pregnancies after adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2001; 11(3):303-6.
18. Gerrits EG, Ceulemans R, van HR, Hendrickx L, Totte E. Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus. *Obes Surg* 2003; 13:378-82.
19. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27:67-76.
20. Shawe J, Muirner H, Nicholls P, Lawrenson R. Use of hormonal contraceptive methods by women with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2008; 2:195-9.
21. Skouby SO. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205:240-4.

22. Goldstuck ND, Steyn PS. The Intrauterine device in women with diabetes mellitus type I and II: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2013; 2013:814062, eCollection 2013.
23. Faublon SS, Casey PM, Shuster IJ. Hormonal contraception and migraine: clinical considerations. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16:461-6.
24. Welsberg E. Contraceptive options for women in selected circumstances. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:593-604.
25. Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception* 2007; 75:27-31.
26. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL, Chi BH et al. A randomized trial of the Intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(2):144-8.
27. Wang CC, McClelland RS, Overbaugh J, Rellly M, Panteleeff DD, Mandaliya K et al. The effect of hormonal contraception on genital tract shedding of HIV-1. *AIDS* 2004; 18(2):205-9.

## Leitura complementar

1. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception* 2006; 73:166-78.
2. Rott H, Kruempel A, Kappert G, Nowak-Götti U, Hallmeh S. Contraception and thrombophilia. *Hamostaseologie* 2009; 29:193-6.



# 39 Câncer de colo uterino: diagnóstico e tratamento

GIOVANNI FAVERO

CHRISTHARDT KÖHLER

"O câncer de colo uterino é um problema de saúde de terceiro mundo, porém seu tratamento exige responsabilidade e complexidade de primeiro mundo."

Prof. Dr. Achim Schneider

## **Introdução**

O câncer de colo uterino acomete mulheres jovens, em idade economicamente produtiva, com maior concentração entre 45 e 50 anos. Apresenta como fator etiológico a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV), e em 99,7% dos casos histologicamente comprovados é possível detectar a presença do HPV de alto risco ou oncogênico. Pelo menos 14 subtipos de HPV (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66 e 68) são considerados oncogênicos, apresentando maior risco ou probabilidade de provocar infecções persistentes e estarem associados a lesões precursoras ou a doença neoplásica

invasiva. Os tipos 16 e 18 são os mais frequentemente observados, estando presentes em 70% dos casos de câncer do colo de útero. Diversos outros fatores externos também aumentam consideravelmente o risco de desenvolver a neoplasia, incluindo tabagismo, imunossupressão (infecção pelo HIV, doenças autoimunes e transplante de órgãos), uso prolongado de pílula anticoncepcional, dispositivo intrauterino, multiparidade (3 ou mais gestações de termo), múltiplos parceiros sexuais e baixo nível socioeconômico.

No Brasil, a doença apresentou, nas últimas duas décadas, uma redução expressiva na sua incidência, graças ao programa nacional de rastreamento introduzido no final dos anos de 1990. Atualmente, é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina brasileira, com cerca de 15.500 novos casos/ano (em 2014) e é a quarta causa de morte de mulheres por câncer (5.160 óbitos/ano em 2011). O programa de rastreamento e prevenção do câncer de colo uterino atingiu seu objetivo primordial, que é o aumento significativo na detecção das formas *in situ*, nas quais a chance de cura é de 100%. Secundariamente, o projeto também contribuiu para elevar os índices de diagnóstico precoce da doença no país. No entanto, apesar de todos os esforços e recursos investidos nos últimos anos, 50 a 60% dos casos no Brasil ainda são diagnosticados em estádios avançados da doença.

A zona de transformação é o ponto de início de cerca de 90% das neoplasias cervicais. Trata-se do local de encontro dos epitélios escamoso (ectocérvice) e glandular (endocérvice). Apesar da crescente incidência de adenocarcinomas nos últimos 20 a 30 anos, o tipo histológico mais prevalente é o carcinoma escamocelular, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos. O carcinoma adenoescamoso e o tumor neuroendócrino ou de pequenas células são outros tipos histológicos menos frequentes. O estadiamento da doença é padronizado de acordo com duas organizações diferentes: há a classificação da International Federation of Gynecology and Obstetrics

(Figo), revisada em 2009, cujo cerne está no exame clínico e ginecológico; há, também, a classificação de tumores malignos da Union for International Cancer Control (TNM/UICC), revisada em 2011, que é baseada no exame anátomo-patológico do órgão acometido (colo com ou sem corpo uterino) e dos linfonodos. O bom entendimento da fusão das distintas classificações é fundamental para o planejamento terapêutico dos casos. Por exemplo, a divisão em carcinoma microinvasivo e invasivo ( $> 7 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ ) foi oficialmente incorporada pela Figo, apesar de ser uma análise histológica. Por outro lado, o *status* linfonodal é reconhecidamente um dos principais fatores prognósticos e é parte integrante do tratamento cirúrgico da doença, porém não faz parte do estadiamento da Figo.

Sem dúvida, a principal informação que impacta as taxas de cura é o estadiamento. De acordo com o estágio, a sobrevida em 5 anos pode variar, respectivamente, de 93 a 80% nas formas microinvasivas (Ia) ou invasoras iniciais (Ib-IIa) e de 50 a 15% nos casos avançados (IIb – IV, respectivamente). Contudo, o prognóstico é também diretamente influenciado pela idade e pelo estado clínico do paciente, pelo tamanho do tumor e, mais importante, pelo estado dos linfonodos retroperitoneais. Este último, apesar de não fazer parte do estadiamento oficial da Figo, pode representar uma diminuição das taxas de cura em até 50% em caso de positividade. Mais especificamente, a comprovação histológica de doença em linfonodos para-aórticos tem o mesmo significado de metástase sistêmica (estádio IVb). O risco de comprometimento linfonodal é diretamente associado ao estágio clínico da doença, variando nas formas microinvasoras de 1 a 6% e entre 10 e 70% nas formas invasoras. Outros fatores prognósticos morfológicos relevantes são: grau histológico, presença de embolização linfovascular, invasão perineural, grau de proliferação celular (KI-67), margens de ressecção cirúrgica e comprovação de doença residual pós-tratamento.

## Diagnóstico

Os sintomas mais comumente associados ao câncer de colo uterino são sangramento vaginal, leucorreia fétida e/ou sanguinolenta, sinusiorragia, dispareunia, dor pélvica e sintomas urinários. Deve-se lembrar que os programas de rastreamento basicamente visam ao diagnóstico da condição antes que ela leve à presença dos sintomas anteriormente mencionados. O *screening* do câncer do colo de útero baseia-se na história natural da doença e no reconhecimento de que a doença invasiva evolui a partir de lesões precursoras (neoplasia intraepitelial cervical [NIC] de alto grau e adenocarcinoma *in situ*), que podem ser detectadas e tratadas adequadamente, impedindo a progressão para o câncer. O método principal e mais amplamente utilizado para esse fim é o teste de Papanicolaou (exame citopatológico do colo do útero). De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, no Brasil, a citologia cervical (Papanicolaou) deve ser oferecida às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual. A rotina recomendada para o rastreamento, no Brasil, é a repetição do exame a cada 3 anos após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de 1 ano. A repetição em 1 ano após o primeiro teste tem como objetivo reduzir a possibilidade de um resultado falso-negativo na primeira rodada do rastreamento. A periodicidade de 3 anos tem como base a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e das diretrizes da maioria dos países com programa de rastreamento organizado. Essas diretrizes justificam-se pela ausência de evidências de que o rastreamento anual seja significativamente mais efetivo do que se realizado em intervalo de 3 anos. É importante salientar que a forma de *screening* adotada pelo Brasil não é consenso internacional. Diversos outros países, entre eles os EUA e a Alemanha, adotam não só a citologia cervical, mas também o teste molecular de HPV no esquema diagnóstico.

Pacientes com resultado de Papanicolaou alterado, que apresentam sintomas compatíveis com a doença, ou mesmo aquelas que já foram submetidas a exame ginecológico suspeito para neoplasia, devem ser encaminhadas para um centro de atenção secundário, no qual se deve realizar a análise colposcópica do colo uterino. A presença de alterações colposcópicas características de neoplasia intraepitelial de baixo (epitélio acetobranco tênue, mosaico regular e pontilhado fino) ou de alto grau (epitélio acetobranco denso, mosaico irregular, pontilhado grosseiro) ou achados de doença micro ou invasiva (vasos atípicos, fragilidade epitelial, teste do Lugol negativo, tumor exofítico) obrigam o examinador a proceder uma biópsia de colo uterino para análise histopatológica da lesão observada. A congruência dos exames citológico e histológico do colo uterino é fundamental para um diagnóstico correto. Contudo, a dissociação cito-histológica obriga o ginecologista a proceder uma conização para aprofundamento diagnóstico e adequado manejo da doença. Existem, atualmente, três formas de conização, a saber com bisturi frio, excisão eletrocirúrgica por alça (*loop electro-surgical excision procedure* – LEEP) ou *laser*. A precisão diagnóstica das três modalidades é a mesma, sendo fundamental que o método utilizado preserve as margens de excisão sem produzir artefatos ou lesões teciduais térmicas, que dificultam uma adequada avaliação anatomopatológica. A conização apresenta uma acurácia melhor do que os outros métodos diagnósticos citados, pois permite uma remoção tecidual para a avaliação microscópica muito maior que a biópsia dirigida e também proporciona uma avaliação mais precisa do canal endocervical, o qual frequentemente abriga lesões não acessíveis ao exame clínico ou colposcópico. Deve-se lembrar também que a conização pode servir como tratamento definitivo de lesões precursoras de alto e baixo grau, assim como alguns casos de doenças microinvasivas (Ia1). A confirmação patológica de doença intraepitelial ou invasiva, seja por meio da biópsia

ou da conização, serve como um importante divisor de águas no tratamento das neoplasias do colo uterino. Enquanto a intraepitelial deve ser seguida e tratada em um centro secundário especializado em neoplasias cervicais, a invasiva deve ser encaminhada para um serviço oncológico ou de nível terciário de atenção à saúde.

Após a confirmação anatomopatológica do carcinoma da cérvix uterina, seja por meio de uma biópsia seja por meio de uma conização, a paciente deve ser submetida ao estadiamento da doença. A correta avaliação da extensão da doença é fundamental para definir o melhor planejamento terapêutico e o prognóstico. Como previamente mencionado, existem duas classificações atuais de estadiamento: Figo e TNM/UICC. A primeira baseia-se nos exames clínico/ginecológico e específicos complementares [raio X de tórax, posteroanterior e perfil, ultrassonografia (US) renal ou urografia excretora, cistoscopia e retoscopia]; a segunda, na análise histológica das peças cirúrgicas (conização, colo/corpo uterino, vagina, paramétrios, linfonodos pélvicos e para-aórticos). Deve-se ressaltar a importância da avaliação minuciosa tanto da lesão inicial (tamanho) quanto do estado dos tecidos pericervicais (paramétrios e vagina) durante o exame clínico da pelve feminina, devendo incluir obrigatoriamente o toque retal. Apesar de não ser parte integrante dos sistemas de estadiamento, a ressonância magnética (RM) da pelve é o exame imagenológico que melhor avalia as relações do tumor com os órgãos vizinhos, sendo bastante fidedigno quanto à análise do tamanho da lesão, comprometimento vaginal e parametrial e obstrução ureteral. Trata-se de um exame que, quando disponível, contribui significativamente para o planejamento terapêutico, mas não deve ser usado para julgamento dos linfonodos retroperitoneais, pois apresenta baixa sensibilidade (40 a 60%) e especificidade (70 a 90%) para metástases nodais, quando comparado com a avaliação cirúrgica/histológica (padrão-ouro).

## Tratamento

O objetivo do tratamento atual do câncer de colo uterino é uma terapia individualizada. Todas as modalidades de terapia oncológica, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, podem ser utilizadas isoladamente ou em diferentes combinações, dependendo da circunstância. A escolha da melhor estratégia de tratamento depende de diversas informações, entre elas: estado geral da paciente (índice de massa corpórea, presença de comorbidades, idade); estadiamento clínico/radiológico/histológico da doença; concomitante gestação; potencial desejo reprodutivo e presença de fatores de risco adicionais (metástase linfonodal, invasão do espaço linfovascular [LVSI], grau histológico e histologias raras). Em princípio, as histologias adenocarcinoma e carcinoma escamoso (SCC) não têm diferenciação quanto ao tipo de tratamento a ser empregado.

Deve-se lembrar que o carcinoma de colo uterino acomete preferencialmente mulheres jovens, aproximadamente 30% das quais estão abaixo dos 40 anos no momento do diagnóstico. Esse fato, somado ao atual fenômeno socioepidemiológico de postergar a idade da primeira gestação resultam em uma maior incidência da neoplasia durante a gravidez. Trata-se da segunda doença maligna sólida mais prevalente, com 1 caso para cada 1.200 gestações. Sem dúvida, o tratamento do carcinoma de colo nesse cenário é um desafio para todos os envolvidos. Atualmente, existem evidências suficientes que atestam a segurança de postergar a terapia oncológica definitiva até a maturidade fetal, preservando, assim, a integridade do conceito sem prejudicar o prognóstico oncológico materno. Felizmente, a quimioterapia (cisplatina) após o segundo trimestre também pode ser considerada segura para o binômio materno-fetal se houver necessidade premente de tratamento para evitar a progressão tumoral em casos específicos.

Os tratamentos tradicionais, tanto pela forma cirúrgica quanto pela quimiorradioterápica, levam invariavelmente à esterilidade. O significativo aumento da prevalência da doença em mulheres em fase reprodutiva e com prole não constituída estimulou o desenvolvimento de tratamentos cirúrgicos alternativos que visam à preservação do útero. A traquelectomia radical precedida pela linfadenectomia pélvica com linfonodos livres é atualmente considerada uma alternativa oncológica segura e viável para mulheres com desejo reprodutivo e tumores iniciais. Os critérios de aplicabilidade da cirurgia são: pacientes com desejo reprodutivo (geralmente < 40 anos); estágio Ia1 com LVSI e de Ia2 até Ib1; tumores < 2 cm; linfonodos pélvicos livres; ausência de invasão vascular (VO). O emprego de cirurgias ainda mais conservadoras (conização com margens livres) para doença invasiva ou mes-

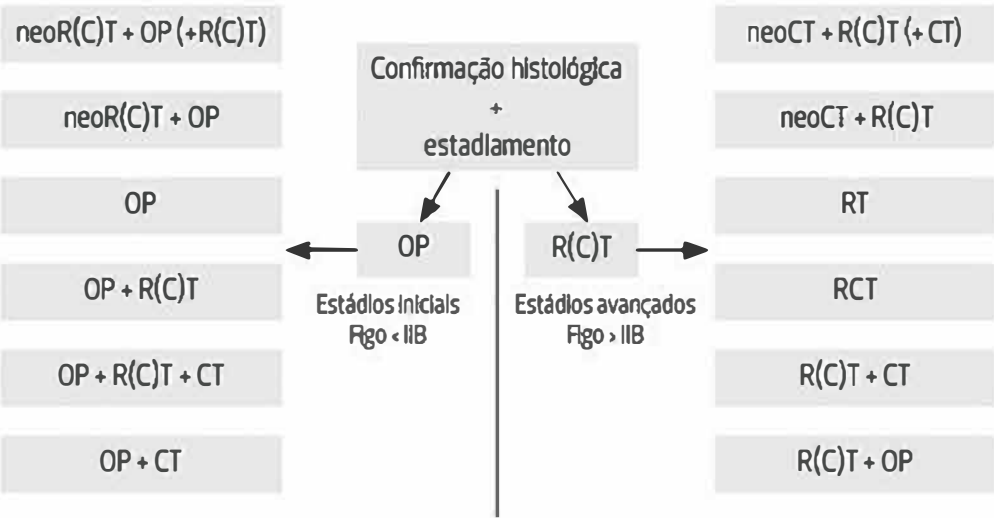


FIGURA 1 Panorama das opções de terapia oncológica do câncer de colo uterino de acordo com o estadiamento.

OP: operação; RCT: radioquimioterapia; CT: quimioterapia; neoCT: quimioterapia adjuvante; RT: radioterapia.



mo o tratamento de lesões > 2 cm com o uso de quimioterapia neoadjuvante (objetivando regressão tumoral) seguida de traquelectomia radical ainda são considerados métodos experimentais.

A cirurgia oncológica (histerectomia radical + linfadenectomia retroperitoneal) ou a radioterapia em combinação com quimioterapia (radioquimioterapia [RCT]) são tratamentos igualmente eficazes para a doença em estágio inicial (Figo < IIb). Para as mulheres mais jovens, a cirurgia é geralmente recomendada porque permite potencialmente a preservação dos ovários e evita a formação de sinéquias e de fibrose vaginal como resultado da radiação. Há também uma pequena chance de que as mulheres que sobrevivem muitos anos após a radioterapia desenvolvam um segundo tumor maligno na área irradiada. No entanto, para os carcinomas em estágio mais avançados (Figo > IIb), o tratamento mais indicado é a radioquimioterapia. Casos com extensão da doença para os órgãos vizinhos (reto ou bexiga), metástases sistêmicas ou mesmo carcinomatose peritoneal são preferencialmente tratados com quimioterapia com intenção basicamente paliativa.

## Cirurgia

Tipos de cirurgia indicadas para o tratamento oncológico:

- conização com margens livres: métodos: *laser*, alta frequência (LEEP) ou bisturi frio;
- histerectomia total simples com ou sem anexectomia;
- traquelectomia radical com linfadenectomia retroperitoneal: retirada em bloco de aproximadamente 2/3 do colo uterino com parametrectomia e manguito vaginal. Deve ser sempre precedida pela confirmação histológica de linfonodos livres;
- histerectomia radical com linfadenectomia retroperitoneal: retirada em bloco do colo e corpo uterino com parametrectomia e manguito vaginal.

Apesar de diversos avanços anatômicos e modificações técnicas, essa cirurgia ainda segue os princípios instituídos por Ernst Wertheim no final do século XIX e Vincent Meigs na metade do século XX. A radicalidade da operação está ligada à extensão da ressecção parametrial, que é o principal fator para determinar a morbidade do tratamento. Atualmente, duas classificações de radicalidade são utilizadas: Piver-Rutledge (I – V), sendo os tipos II e III as mais modernamente empregadas; Querleu-Morrow et al., 2008 (A – D), sendo os tipos C1 (*nerve-sparing*) e C2 os mais frequentemente realizados;

- estadiamento linfonodal retroperitoneal: idealmente realizado por endoscopia (laparoscopia ou robótica) e inclui a dissecação dos linfonodos pélvicos e para-aórticos pré-tratamento definitivo, baseado em radioquimioterapia. Idealizado para ser empregado no tratamento dos estádios avançados (Figo > IIb) para definir o campo a ser irradiado e retirar os linfonodos *bulky*, que dificilmente são esterilizados pelo tratamento clínico;
- exenteração pélvica: remoção radical do útero, paramétrio e vagina, associada à retirada do reto (exenteração posterior), bexiga (exenteração anterior) ou ambos (total).

### Radioterapia

Desde 2001, após uma extensa metanálise realizada por Green et al.,<sup>1</sup> o tratamento curativo clínico para o câncer de colo uterino é baseado na aplicação simultânea de radioterapia e quimioterapia. A intenção básica da segunda é radiosensibilizar os tecidos doentes e, assim, melhorar a eficácia da primeira. Em relação especificamente à radioterapia, ela deve ter, idealmente, uma combinação de irradiação externa (*external beam radiation* [EBRT]) e interna na forma de braquiterapia (*intracavitary brachytherapy* [ICBT]). O tratamento geralmente é iniciado com a EBRT, que deve ter uma dose total

entre 45 e 50 Gy. As pacientes recebem aplicações diárias de 2 Gy, que são realizadas cinco vezes por semana, durante 5 semanas, em concomitância com a quimioterapia baseada em platina, geralmente 40 mg/m<sup>2</sup>/semana. Sequencialmente, a ICBT é administrada na dose de 5 Gy, 1 vez/semana, em um total de 20 Gy. O campo da radioterapia geralmente é restrito à pelve; no entanto, pode ser estendido à região para-aórtica em casos de comprovação histológica de metástases linfonodais nessa topografia.

A radioterapia pode ser aplicada em diferentes cenários: na urgência, p. ex., ela é utilizada em casos de hemorragia genital maciça e instabilidade hemodinâmica. Em paciente com intenção de tratamento curativo, podem-se diferenciar duas situações: terapia primária e terapia adjuvante (pós-cirúrgica). Ela também pode ser empregada paliativamente para controle de sintomas, principalmente dor e sangramento.

### Quimioterapia

Até a última década, não se acreditava que a quimioterapia fosse realmente efetiva contra o câncer de colo, isoladamente. Entretanto, múltiplos estudos já demonstraram claramente os benefícios da terapia para essa neoplasia. Sem dúvida, os fármacos mais eficazes contra o câncer de colo uterino são os compostos baseados em platina (cisplatina ou carboplatina). Todos os esquemas de quimioterapia administrados para o tratamento da neoplasia devem conter algum derivado da platina. Diversos esquemas com diferentes toxicidades podem ser utilizados. Entre eles, o mais efetivo é o TIP (paclitaxel, ifosfamida e cisplatina). Contudo, outras combinações também apresentam eficácia comprovada, como paclitaxel e cisplatina ou topotecan e cisplatina. Mais recentemente, a adição de bevacizumabe (Avastin®) aos esquemas descritos parece trazer significativos benefícios principalmente na doença metastática ou recorrente.

A utilização da quimioterapia é indicada em algumas situações específicas, entre elas:

- como parte do tratamento principal radioterápico (radioquimioterapia);
- em doença metastática ou carcinomatose peritoneal;
- em recidivas pélvicas não operáveis após tratamento radioterápico;
- em neoadjuvância em tumores de colo volumosos (*bulky*) para tratamento cirúrgico radical ou conservador por meio da traquelectomia (experimental) ou durante a gestação, para atingir a maturidade fetal;
- em adjuvância após radioquimioterapia em tumores avançados de alto risco.

### Opções de tratamento de acordo com o estágio

- Estádio Ia1: tumor microscópico que infiltra menos de 3 mm do estroma cervical e estende-se por menos de 7 mm. Sobrevida em 5 anos de 100%.
  - histerectomia total simples, independente da via, com ou sem anexectomia em pacientes com prole constituída;
  - conização com margens livres em pacientes com desejo reprodutivo ou que querem evitar uma histerectomia.

Nota: a chance de metástase linfonodal em pacientes sem fatores de risco nessa circunstância é de 0,5%, não sendo preconizada a linfadenectomia de rotina. No entanto, para pacientes com fatores de risco adicionais, como LVSI ou G3, deve ser oferecida pelo menos a biópsia dos linfonodos-sentinelas pélvicos bilateralmente ou mesmo a linfadenectomia pélvica completa.

- Estádio Ia2: tumor microscópico que infiltra o estroma cervical entre 3 e 5 mm e estende-se por menos de 7 mm. Seu risco de comprometimento nodal é de em torno de 5 a 8% e a sobrevida em 5 anos é de 85 a 95%.
  - O tratamento, nessa situação, é o mesmo que para o estágio Ib1 (a seguir).

- Estádio Ibl: tumor visível e confinado ao colo < 4 cm. Seu risco de comprometimento linfonodal é de 12 a 15% e a sobrevida em 5 anos é de 80 a 90%.
  - histerectomia radical Piver-III ou C1/C2 com linfadenectomia pélvica;
  - linfadenectomia pélvica com exame anatomopatológico de congelação. Caso seja negativo, segue-se normalmente com a histerectomia radical. Na eventualidade de positividade, pode-se abandonar ou não a histerectomia radical e a complementação da linfadenectomia retroperitoneal para a região para-aórtica para definir o campo de irradiação;
  - radioquimioterapia (RCT) primária isolada.

Nota 1: os tratamentos cirúrgicos ou radioquimioterápicos nesta circunstância não diferem na eficácia.

Nota 2: pacientes jovens, com índice de massa corpórea (IMC) baixo e sem comorbidades, devem receber preferencialmente tratamento cirúrgico. Ao passo que pacientes obesas, idosas ou com múltiplas comorbidades são preferencialmente tratadas com RCT com igual resultado oncológico, mas menor morbidade.

Nota 3: a detecção intraoperatória de metástases linfonodais pélvicas pode ser um critério para se abandonar a histerectomia, pois já existe indicação de RCT e a manutenção do útero parece não afetar o prognóstico. Por outro lado, a retirada radical do útero, nesse cenário, pode aumentar as taxas de complicações, tanto operatórias quanto as da RCT. Contudo, não existe nenhum estudo prospectivo que tenha avaliado essa situação. Essa estratégia terapêutica deve ser individualmente explicada e decidida com a paciente durante o preparo cirúrgico.

Nota 4: atualmente, tanto a linfadenectomia retroperitoneal quanto a histerectomia radical são preferencialmente executadas pela via endoscópica (laparoscopia ou robótica). Essa estratégia reduz significativamente a morbidade associada à cirurgia, entretanto não confere necessariamente melhores resultados oncológicos. Consequentemente, as vias abdominal e vaginal também podem ser utilizadas.

Nota 5: pacientes primariamente submetidas a histerectomia radical e com fatores de alto risco para recidiva (comprometimento linfonodal, parametrial ou das margens cirúrgicas) devem receber radio + quimioterapia adjuvante. Outros fatores morfológicos de risco (tamanho do tumor, profundidade de invasão, grau histológico e presença de LVSI) devem ser individualmente analisados e discutidos.

- Estádio Ib2: tumor visível e confinado ao colo > 4 cm. Seu risco de comprometimento linfonodal é de 18 a 20% e a sobrevida em 5 anos é de 70 a 85%. Trata-se do estágio no qual existe maior debate em torno da melhor estratégia, sem haver um consenso internacional. As mesmas opções anteriormente descritas nos estádios Ia2/Ib1 podem ser aplicadas aqui. Como princípio geral, tumores > 4 cm apresentam maior risco de recorrência e, portanto, devem ser preventivamente irradiados. Por outro lado, o maior tamanho da lesão implica maiores dificuldades operatórias e maior morbidade. Consequentemente, existe uma tendência maior de tratar esses casos com RCT primária.
  - RCT primária isolada;
  - histerectomia radical Piver-III ou C1/C2 com linfadenectomia pélvica;
  - linfadenectomia pélvica com exame anatomopatológico de congelação. Caso seja negativo, segue-se normalmente com a histerectomia radical. Na eventualidade de positividade, pode-se abandonar

ou não a histerectomia radical e a complementação da linfadenectomia retroperitoneal para a região para-aórtica para definir o campo de irradiação.

Nota 1: os tratamentos cirúrgico ou radioquimioterápico primário, nessa circunstância, não diferem na eficácia, mas o primeiro deve ser complementado por rádio + quimioterapia adjuvante.

Nota 2: outras opções de tratamento, como radioterapia neoadjuvante seguida por histerectomia radical ou mesmo quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia radical, podem ser empregadas em casos específicos, porém sua eficácia necessita de comprovação científica.

- Estádio IIa: tumor de qualquer magnitude, porém com infiltração do terço superior da vagina. Seu risco de comprometimento linfonodal é de 10 a 20% e a sobrevida em 5 anos é de 70 a 95%. Cerca de 70% dos casos são detectados apenas no pós-operatório de histerectomias radicais por meio da análise histológica da peça (infiltração microscópica). Na minoria dos casos, existe detecção clínica do comprometimento da vagina. As mesmas opções anteriormente descritas no estágio Ib2 podem ser aplicadas aqui. Tumores que infiltram a vagina apresentam maior risco de recorrência e, portanto, também devem ser preventivamente irradiados. A infiltração clínica da cúpula vaginal implica também maiores dificuldades operatórias e maior morbidade, visto que se deve remover um maior segmento da vagina até atingir margens livres com distância mínima de 8 mm. Consequentemente, existe uma tendência maior de tratar esses casos com RCT primária.
  - RCT primária isolada;
  - histerectomia radical Piver-III ou Cl/C2 com linfadenectomia pélvica;
  - linfadenectomia pélvica com exame anatomopatológico de congelação. Caso seja negativo, segue-se normalmente com a histerecto-

mia radical. Na eventualidade de positividade, pode-se abandonar ou não a histerectomia radical e a complementação da linfadenectomia retroperitoneal para a região para-aórtica para definir o campo de irradiação.

Nota 1: outras opções de tratamento, como radioterapia neoadjuvante seguida por histerectomia radical ou mesmo quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia radical, podem ser empregadas em casos específicos, mas sua eficácia carece de comprovação científica.

- Estádio IIb: tumor de qualquer magnitude com envolvimento parcial do paramétrio (não até a parede pélvica). Seus riscos de comprometimento linfonodal pélvico e para-aórtico são de 45 e 20%, respectivamente, e a sobrevida em 5 anos, nesse cenário, gira em torno de 65 a 80%.

O tratamento padrão é a RCT, mais especificamente por meio da EBRT em combinação com quimioterapia baseada em platina, que dura cerca de 4 semanas, conforme descrito anteriormente. ICBT sucede a ionização externa e também dura cerca de 4 semanas.

Nota 1: no estadiamento laparoscópico dos linfonodos retroperitoneais (pélvico e para-aórtico), pré-tratamento não é um consenso internacional, mas pode ser incorporado no plano terapêutico de pacientes com câncer de colo avançado. Os raciais do procedimento é primeiramente remover os linfonodos acometidos por *bulky*, que dificilmente são esterilizados pela RCT e também demarcar mais adequadamente o campo a ser irradiado baseado no comprometimento histológico dos linfonodos removidos. O estudo anatomicopatológico dos linfonodos por meio da laparoscopia surgiu para cobrir uma falha importante dos métodos diagnósticos que possuem uma baixa acurácia para detecção de metástases linfonodais. Ele pode resultar em um *upstage* da doença em cerca de 35% dos casos, consequentemente gerando informações



que ajustam o prognóstico e melhoram a terapia a ser empregada, principalmente quanto à extensão do campo radioterápico para a região para-aórtica.

Nota 2: a presença de doença residual microscópica após o tratamento rádio e quimioterápico é variável, podendo variar de 25 até 50% dos casos dependendo da histologia do tumor (adenocarcinoma apresenta risco relativo 4 vezes maior que SCC) e da qualidade da radioterapia empregada. O papel da histerectomia de complementação, nesses casos, é discutível. Ela parece diminuir significativamente a recidiva local da doença, porém sem impacto na sobrevida global. O tipo de histerectomia (radical ou simples) a ser realizado também é questionável, mas, aparentemente a extrafacial realizada preferencialmente pela via laparoscópica é a cirurgia de escolha nesses casos. A histerectomia radical apresenta índices proibitivos de complicação, devendo ser evitada. Acredita-se que a cirurgia de complementação pode ser indicada para pacientes com adenocarcinoma submetidas a radioterapia de qualidade duvidosa e que inicialmente não tinham evidência radiológica ou histológica de doença linfonodal.

- **Estádios IIIa e IIIb:** carcinoma que progride até o terço inferior da vagina (IIIa); ou estende-se à parede pélvica determinando hidronefrose uni ou bilateral e, conseqüentemente, insuficiência renal pós-renal (IIIb). O risco de metástase linfonodal pélvica e para-aórtica comprovada histologicamente é de 70 e 35%, respectivamente. A sobrevida em 5 anos nesse cenário gira em torno de 40 a 60%.

O tratamento padrão, também como no estágio IIb, é baseado na RCT. São fundamentais a desobstrução do trato urinário (D-J ou nefrostomia) e normalização da função renal antes de iniciar o tratamento oncológico. As mesmas considerações anteriores a respeito do estágio linfonodal laparoscópico, ou mesmo a cirurgia de complementação, podem ser aplicadas. Em

razão do elevado índice de metástases linfonodais pélvicas e para-aórticas, o estadiamento laparoscópico ganha maior importância e a histerectomia de complementação menor relevância. Contudo, o real impacto dessas terapias complementares só será conhecido após a finalização dos estudos prospectivos em andamento (Uterus 11-Studie).

- Estádio IVa: é caracterizado quando se detecta doença na mucosa dos órgãos pélvicos vizinhos (reto e/ou bexiga). A sobrevida em 5 anos gira em torno de 20 a 30%.

O tratamento usual é também baseado em RCT ou, em casos selecionados, cirurgia exenterativa primária seguida de complementação radioquimioterápica. A exenteração pélvica é uma das cirurgias mais controversas em oncologia pélvica, pois trata-se de procedimento mutilante, com altas taxas de complicação e com resultados oncológicos questionáveis. A indicação do procedimento é individualizada e fatores importantes a serem considerados são: idade, estado geral e IMC da paciente, ausência de carcinomatose peritoneal e de metástases linfonodais para-aórticas.

- Estádio IVb: presença de metástases sistêmicas (pulmonar, hepática), carcinomatose peritoneal. As metástases linfonodais para-aórticas histologicamente comprovadas também são consideradas doença sistêmica (IVb), mas apresentam melhor prognóstico e intenção curativa de tratamento (como mencionado anteriormente), ao contrário das outras formas nas quais o objetivo da terapia é basicamente paliativo.

Diversos regimes de quimioterapia para controle da progressão da doença podem ser empregados nesse cenário, desde a monoterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) até a combinação de platina, taxanos e bevacizumabe, dependendo da sintomatologia e do estado clínico das

pacientes. Outros agentes como ifosfamida, etoposide, bleomicina e topotecano podem ser incorporados aos esquemas quimioterápicos. A radioterapia pode ser usada para controle da doença pélvica, em casos de dor ou sangramento. Derivações urinárias ou intestinais podem ser necessárias para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, assim como uma adequada analgesia na fase final da doença.

### Seguimento pós-tratamento

Pacientes submetidas a tratamento com intenção curativa devem ser submetidas a exame clínico pélvico ginecológico com coleta de citologia cervical/vaginal a cada 3 meses nos primeiros 2 anos pós-tratamento e, posteriormente, a cada 6 meses, até completar 5 anos. Quando disponível, o marcador

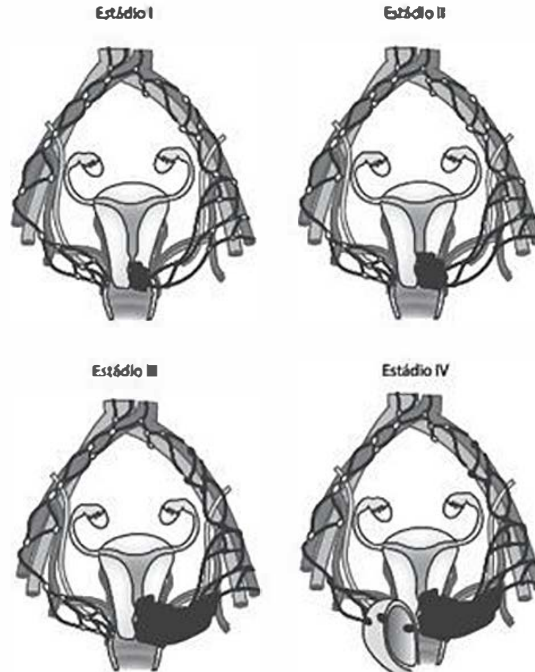


FIGURA 2 Panorama visual do estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com a Figo.<sup>2</sup>

tumoral (SCC) deve ser solicitado a cada visita, se inicialmente elevado. Raio X de tórax PA e perfil e tomografias do abdome e da pelve não precisam ser solicitados de rotina, mas, sim, de acordo com a sintomatologia da paciente.

### Referências bibliográficas

1. Green JA, Kirwan JM, Tiemey JF, Symonds P, Fresco L, Colingwood M et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9284): 781-6.
2. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2):107-8.

### Leitura suplementar

1. Beller U, Abu-Rustum NR. Cervical cancers after human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 2):550-2.
2. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:5802-12.
3. Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2013; 121(3):654-73.
4. Classe JM, Rauch P, Rodler JF, Morice P, Stoeckle E, Lary S et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006; 102:523-29.
5. Davidson SE, Symonds RP, Lamont D, Watson ER. Does adenocarcinoma of uterine cervix have a worse prognosis than squamous carcinoma when treated by radiotherapy? *Gynecol Oncol* 1989; 33(1):23-6.
6. Delpach Y, Haie-Meder C, Rey A, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S et al. Para-aortic involvement and interest of para-aortic lymphadenectomy after chemoradiation therapy in patients with stage IB2 and II cervical carcinoma radiologically confined to the pelvic cavity. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(11):3223-31.

7. Favero G, Chlantera V, Oleszczuk A, Gallotta V, Hertel H, Herrmann J et al. Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. *Gynecol Oncol* 2010; 118(2):123-7.
8. Ferrandina G, Legge F, Fagotti A, Fanfani F, Distefano M, Morganti A et al. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1 Suppl 1): S127-32.
9. Ferrandina G, Petrillo M, Restaino G, Rufini V, Macchia G, Carbone A. Can radicality of surgery be safely modulated on the basis of MRI and PET/CT imaging in locally advanced cervical cancer patients administered preoperative treatment? *Cancer* 2012; 118(2):392-403.
10. Gallion HH, Nagell JR Jr, Donaldson ES, Hanson MB, Powell DE, Maruyama Y et al. Combined radiation therapy and extra-fascial hysterectomy in the treatment of stage IB barrel-shaped cervical cancer. *Cancer* 1985; 56(2):262-5.
11. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>; acessado em 20 de setembro de 2015.
12. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burmet AF et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003; 89:343-53.
13. Köhler C, Mustea A, Mamitz S, Schneider A, Chlantera V, Ulrich U et al. Perioperative morbidity and upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer - results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015. pii: S0002-9378(15)00502-5. [Epub ahead of print]
14. Lee KB, Lee JM, Park CY, Lee KB, Cho HY, Ha SY. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(4):1569-73.
15. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J et al; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(21):4626-33.
16. Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, Kawano M, Suzuki O, Miyatake T et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; 127(1):114-20.

17. Mahantshetty U, Swamidass J, Khanna N, Engineer R, Merchant NH, Deshpande DD et al. Reporting and validation of gynaecological Groupe Europeen de Curiotherapie European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) brachytherapy recommendations for MR Image-based dose volume parameters and clinical outcome with high dose-rate brachytherapy in cervical cancers: a single-Institution Initial experience. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(6):1110-6.
18. Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005; 99:536-44.
19. Mettler L, Melnhold-Heerdehn I. The value of laparoscopic surgery to stage gynecological cancers: present and future. *Minerva Ginecol* 2009; 61(4):319-37.
20. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist* 2012; 17(1):64-71.
21. Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. *Br J Cancer* 2008 21; 99(8):1216-20.
22. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S43-103.
23. Rayburn WF, van Nagell JR Jr. Cervicovaginal cytology in the diagnosis of recurrent carcinoma of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151(1):15-6.
24. Schneider A, Hertel H. Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16(1):11-8.
25. Shield PW, Wright RG, Free K, Daunter B. The accuracy of cervicovaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma following radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1991; 41(3):223-9.
26. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(8):734-43.

27. Touboul C, Uzan C, Mauguen A, Gouy S, Rey A, Pautler P et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2010;15(4):405-15.
28. Tsunoda A, Köhler C, Andrade CE, Scapulatempo Neto C, Blohmer J, Herrmann U et al. Incidence of histologically proven pelvic and para-aortic lymph node metastases and rate of upstaging in patients with locally advanced cervical cancer - results of a prospective randomised trial. [In press].
29. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, Uzan C, Zareski E, Gouy S et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicalopathologic results. *Cancer* 2008; 113(8):2158-65.
30. Walker JL, Piedmonte MR, Spirito NM, Elsenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27(32):5331-6.





# 40 Câncer do corpo uterino: diagnóstico e tratamento

EDUARDO SCHUNEMANN JUNIOR

CAMILA ROTTER QUEIROZ

Dos tumores malignos do corpo do útero, em torno de 90% correspondem ao câncer de endométrio, enquanto a incidência dos sarcomas varia, na literatura, de 1 a 8%.

## **Câncer de endométrio**

### **Introdução**

O câncer de endométrio é o câncer ginecológico mais comum em países desenvolvidos. Nos EUA, em 2013, ocorreram 49.560 casos novos e 8.190 óbitos; no Brasil, a estimativa do Inca para 2014 foi de 5.900 casos novos. Houve aumento de sua incidência, que em grande parte se deve à maior expectativa de vida da mulher. A obesidade tornou-se uma epidemia e figura como um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio. Podem ser citados ainda como fatores de risco: o diabetes melito, a hipertensão, a nuliparidade, o uso de tamoxifeno e a reposição hormonal estrogênica sem oposição progestagênica. Sua incidência aumentou em 21%

desde 2008, e a mortalidade aumentou em 100% nas últimas duas décadas.<sup>1</sup> Ocorre duas vezes mais em mulheres brancas em relação à etnia negra, e a grande maioria dos casos incide na pós-menopausa. Apenas 10% dos casos de câncer de endométrio ocorrem antes da menopausa.

### **Clínica**

A maior parte dos cânceres de endométrio é diagnosticada em estágio inicial e tem bom prognóstico. O mais frequente sinal do câncer de endométrio é o sangramento vaginal pós-menopausa, estando presente em 90% dos casos, mas é importante lembrar que a mucorreia persistente também chama atenção para o diagnóstico, pois se trata de adenocarcinoma, no qual as glândulas produzem muco. Em todos os casos de pacientes pós-menopausa com metrorragia, deve-se obrigatoriamente investigar câncer de endométrio. Felizmente, a grande maioria é diagnosticada em fase precoce e o prognóstico é bom.

### **Diagnóstico**

A pronta avaliação do sangramento vaginal ou da mucorreia na pós-menopausa é essencial para o diagnóstico. As três principais armas para o diagnóstico são: a história e o exame ginecológico, a ecografia pélvica endovaginal e a dilatação e curetagem ou histeroscopia (padrão-ouro no diagnóstico de câncer de endométrio). Em pacientes pós-menopausa com metrorragia, diabéticas, hipertensas e obesas, a suspeita clínica é de neoplasia endometrial.

A ecografia pélvica endovaginal avalia a espessura endometrial, sua regularidade e também a sua vascularização por meio do eco-Doppler. A maior parte dos trabalhos demonstra que até 5 mm de espessura sem reposição hormonal ou até 8 mm com reposição o endométrio é considerado normal. A partir desses níveis de espessura e/ou com sangramento, está indicada a

investigação da patologia endometrial. Com o uso de tamoxifeno, é considerada normal a espessura endometrial até 10 a 12 mm. Espessuras endometriais acima de 18 a 20 mm na pós-menopausa e com sangramento são suspeitas muito fortes de câncer de endométrio.

A avaliação histológica do endométrio é realizada pelo exame do material obtido por histeroscopia ou curetagem uterina. A dilatação e a curetagem uterina, em razão de serem exames realizados sem visualização, obtêm uma amostragem incompleta do endométrio e por isso apresentam resultado falso-negativo que varia de 2 a 6%, principalmente em lesões menores.

O sangramento na pós-menopausa é um sinal mais importante do que o espessamento endometrial, já que alguns tipos de câncer de endométrio (tipo II) não costumam apresentar espessamento, e a ecografia mostra endométrio fino ou indistinto. Portanto, o sangramento vaginal ou a mucorreia, mesmo na ausência de espessamento endometrial no exame ecográfico, exigem avaliação histológica endometrial. A grande disponibilidade do exame ecográfico pélvico endovaginal trouxe um problema que é o aumento de imagens endometriais alteradas em pacientes assintomáticas. Nesses casos, a conduta é bastante controversa, e alguns autores acham que 11 mm determinam o mesmo risco para câncer de endométrio que em pacientes com espessura maior que 5 mm e sintomática (sangramento), mas esse é um tema ainda controverso.<sup>2</sup>

### **Tipos de câncer de endométrio**

Mais recentemente, o câncer de endométrio foi classificado em dois tipos: tipo I e tipo II. O tipo I é responsável por mais de 80 a 90% dos casos. É classificado histologicamente como adenocarcinoma endometriode, bem ou moderadamente diferenciado (G1-G2); está relacionado com hiperestrogenismo e obesidade; tem a hiperplasia glandular atípica como lesão precur-

sora; ocorre em pacientes mais jovens; tem melhor prognóstico e apresenta mutações no gene de supressão tumoral *PTEN* e no oncogene *K-ras*. O tipo II é responsável por 10 a 20% dos casos; os tipos histológicos são: seroso, de células claras, escamoso, carcinoma indiferenciado e carcinosarcoma; não está ligado ao hiperestrogenismo; ocorre em pacientes mais idosas e magras; não tem lesão precursora definida; o prognóstico é pior e está associado à mutação do gene supressor tumoral *p53*.<sup>3</sup> As principais diferenças entre os tipos I e II estão resumidas na Tabela 1.

**TABELA 1** Diferenças entre o câncer de endométrio tipos I e II

Tipo I	Tipo II
80 a 90% dos casos	10 a 20% dos casos
Adenocarcinoma endometrial G1/G2	Endometrioide G3, serosopapilífero, carcinoma de células claras, carcinosarcoma
Hiperestrogenismo e obesidade	Sem perfil estrogênico, magras
Pacientes mais jovens	Pacientes mais idosas
Prognóstico bom	Prognóstico ruim
<i>PTEN</i> e <i>K-ras</i>	<i>P53</i>
Lesão precursora de hiperplasia	Sem lesão precursora definida

Além dos tipos I e II, o câncer de endométrio é classificado em: baixo, médio e alto risco para ocorrência de metástases e recidiva de acordo com os parâmetros especificados na Tabela 2.

TABELA 2 Fatores de risco para recidiva e metástases no câncer de endométrio

	Alto risco	Médio/baixo risco
Idade	Mais de 70	Menos de 70/60
Invasão miometrial	Mais de 50%	Até 50%
Invasão linfovascular	Sim	Não
Grau de diferenciação	G3	G2/G1
Tamanho do tumor	Maior que 2 cm	Menor que 2 cm
Estádio	III/IV	II/I

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dever ser feito levando-se em conta as causas de sangramento na pós e na perimenopausa. Os principais são: endométrio atrófico, pólipos endometriais, hiperplasias endometriais, adenomiose, leiomioma, sarcomas uterinos, câncer de colo uterino e discrasias sanguíneas. A história, o exame físico, a ecografia pélvica endovaginal e a amostra endometrial são capazes, na maior parte das vezes, de comprovar o diagnóstico definitivo.

Disseminação do câncer de endométrio

O acometimento linfonodal<sup>4</sup> no câncer de endométrio é diretamente relacionado à profundidade da invasão miometrial e ao grau de diferenciação tumoral, isto é, quanto mais indiferenciado e maior a invasão miometrial, maior a chance de metástases linfonodais. A disseminação linfática ocorre para cadeias ilíacas internas e externas, obturadoras e para-aórticas. A disseminação transtubal, pela tuba uterina, ocorre para os ovários e a cavidade peritoneal. A disseminação por extensão direta pode ocorrer para o colo, a vagina, o miométrio e os paramétrios. A disseminação hematogênica ocorre

principalmente para os pulmões, o fígado e os ossos.<sup>5</sup> O tipo II tem tendência a disseminação precoce, mesmo com mínima invasão miometrial.

**Estadiamento**

Em 2009 foi criado um novo estadiamento da Figo para câncer de endométrio<sup>6</sup> baseado em resultados obtidos em trabalhos randomizados. A principal mudança no estágio I foi que havia pouca diferença no prognóstico se não houvesse invasão ou se ela ocorresse em menos da metade do miométrio. Por esse motivo, o estágio I foi subdividido em IA e IB. O estágio II (invasão do colo) só é considerado quando há invasão do estroma, não sendo mais considerado II quando ocorre apenas invasão de glândulas. No estágio III, foi acrescentado o comprometimento do paramétrio e separado o comprometimento de linfonodos em pélvicos e retroperitoneais pela diferença do prognóstico. O novo estadiamento da Figo está resumido na Tabela 3.

**TABELA 3** Estadiamento da Figo 2009 para câncer de endométrio

Estádio I – Confinado ao corpo
• IA – Só endométrio ou com Invasão de menos da metade do miométrio
• IB – Invasão da metade ou mais do miométrio
Estádio II – Invade estroma cervical (se invadir só glândulas, é estágio I)
Estádio III – Disseminação local ou regional
• IIIA – Serosa uterina ou anexos
• IIIB – Invasão vaginal ou parametrial
• IIIC – Linfonodo pélvico ou para-aórtico
– IIIC1 – pélvico
– IIIC2 – para-aórtico
Estádio IV – Invasão de bexiga ou mucosa do reto ou a distância
• IVA – Bexiga ou mucosa retal
• IVB – Metástases a distância incluindo gânglio inguinal

Fatores de risco e de proteção para o câncer de endométrio

O principal fator de risco para o câncer de endométrio tipo I é a exposição prolongada ao estrógeno, que leva à hiperplasia endometrial com atipia e ao posterior desenvolvimento do câncer. As principais causas de hiperestrogenismo estão relacionadas na Tabela 4.

<b>TABELA 4</b> Causas de exposição prolongada ao estrógeno
Obesidade – aromatase transformando androstenediona em estrona
Menarca precoce e menopausa tardia
Reposição hormonal (TH) sem oposição progestagênica
Ciclos anovulatórios
Síndrome dos ovários policísticos (SOP)
Diabete melito
Drogas como o tamoxifeno
Insuficiência hepática (menor metabolismo do estrógeno)
Tumores funcionantes do ovário

Certas condições têm efeitos protetores sobre o câncer de endométrio tipo I como: TH combinada com progesterona; anticoncepcional hormonal; tabagismo (diminui o metabolismo hepático do estrógeno); atividade física e dieta adequada. A paciente portadora da síndrome de Lynch, que possui mutação dos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSHG* e que clinicamente se manifesta com câncer de cólon hereditário não polipose, apresenta risco de ter câncer de endométrio de 21 a 76%.<sup>7</sup>

Tratamento

Como na maioria das vezes o diagnóstico é realizado em estádios iniciais e cerca de 80% dos casos são do tipo I, a cirurgia por si só é tratamento curati-

vo na maior parte dos casos. Outros tratamentos como a radioterapia, a quimioterapia e a hormonoterapia também podem ser empregados em casos mais avançados, no tipo II e em casos de recidiva.

### Cirurgia

A recomendação de 2005 do American College of Obstetrician and Gynecologists foi que o câncer de endométrio deveria ser tratado com histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral e estadiamento cirúrgico. O estadiamento cirúrgico inclui linfadenectomia pélvica e para-aórtica, lavado peritoneal, biópsias peritoneais randomizadas e omentectomia. As razões para esse tipo de cirurgia são baseadas em: a) linfonodo comprometido é o fator prognóstico mais importante no câncer de endométrio. Cinquenta por cento (50%) das recidivas ocorreram em pacientes com metástase linfonodal; b) melhor estadiamento cirúrgico permite melhor adjuvância, eliminando a necessidade de radioterapia externa nas pacientes com doença localizada no útero; c) parece haver pequena vantagem na sobrevida de pacientes que foram submetidas à linfadenectomia. A extensão da cirurgia além da pan-histerectomia e anexectomia nos tumores tipo I iniciais (estádios IAGI ou G2) é bastante controversa na literatura, pois a maior parte dos autores acredita que a extensão do procedimento cirúrgico não aumenta a sobrevida. Nos casos de tumores do tipo I que invadem mais da metade do miométrio, o aumento da extensão cirúrgica parece trazer benefício quanto à sobrevida.<sup>8</sup> Nos casos de câncer do tipo II, a cirurgia deve ser extensa (igual à cirurgia de ovário) e esse procedimento parece trazer benefícios quanto à sobrevida.<sup>9</sup> Mais recentemente, tem-se realizado o procedimento de linfonodo-sentinela (LS) para o câncer de endométrio. Tem-se identificado o LS em torno de 84% dos casos. No estágio I, com a realização do LS ocorre um *upstage* em 10% dos casos de baixo risco e em 15% nos de risco intermediário. Não é recomenda-



do LS para os endometrioides G1/G2, para a invasão miometrial menor que 50% e para tumores menores que 2 cm.<sup>10</sup>

#### Radioterapia

Nos casos IA G1/2 (tumores de baixo risco), há consenso que a adjuvância com radioterapia não traz benefícios. Nos casos de risco intermediário (IB/IIA G1/2), os trabalhos indicam que braquiterapia com radiomoldagem traz benefícios quanto à recidiva local e é contraditória quanto à sobrevida.<sup>11</sup> Nos casos do tipo I com invasão de linfonodos, há indicação de radioterapia externa. Nos casos do tipo II, estão indicadas radioterapia externa e braquiterapia, e isso parece diminuir a recidiva local e a aumentar a sobrevida.<sup>12</sup>

#### Quimioterapia

Parece ter alguma resposta nos tumores avançados e recidivados, principalmente nos casos do tipo II e pode ser associado com a radioterapia. A carboplatina associada com paclitaxel obtém respostas de até 63%.<sup>13</sup>

#### Tratamento hormonal

As respostas à hormonoterapia em doença avançada e/ou recidivada são limitadas. A maior taxa de respostas ocorre nos tumores do tipo I, que têm receptores hormonais. A associação de progesterona e tamoxifeno pode alcançar respostas de até 33%.<sup>14</sup>

#### Conclusões

- a. A maior parte dos cânceres de endométrio (75 a 85%) é do tipo I, diagnosticados em estágio inicial e têm bom prognóstico.
- b. A maior parte dos tumores do tipo I de baixo risco não necessita de estadiamento cirúrgico nem de tratamento adjuvante.

- c. Os tumores de alto risco e do tipo II são de pior prognóstico, necessitam de estadiamento cirúrgico e de adjuvância com químico e radioterapia.
- d. O tratamento hormonal tem resposta limitada e só há algum resultado quando usado no tipo I.

### **Sarcomas uterinos**

Os sarcomas uterinos são tumores raros cuja incidência na literatura varia de 1 a 8%. Em geral são tumores de evolução rápida, agressivos e com prognóstico reservado.

Sobre os fatores de risco (etiologia):

- radioterapia prévia pélvica é considerada fator etiológico dos sarcomas em aproximadamente 1/3 dos casos;
- degeneração sarcomatosa de leiomiomas pode ocorrer em 0,1 a 0,8% dos casos;
- estímulo estrogênico parece aumentar o risco de sarcomas uterinos principalmente do sarcoma do estroma endometrial;
- tamoxifeno parece estar relacionado com adenossarcoma após 8 anos de uso.<sup>15</sup>

### **Disseminação**

Os sarcomas em geral originam metástases por via hematogênica, e o órgão mais acometido é o pulmão. Mais raramente se disseminam por via linfática.

### **Quadro clínico**

O sangramento é o sintoma mais comum e ocorre em 80% dos casos. A triade dor, aumento rápido do útero e sangramento em pacientes pós-menopausa sugere o diagnóstico de sarcoma. O diagnóstico diferencial com leiomiomas e com degeneração leiomiomatosa em pacientes pré-menopausa é muito difícil.

### Diagnóstico

O diagnóstico geralmente é feito pela história, pelo exame clínico e pela dilatação e curetagem uterina. Mas, em alguns casos, a confirmação definitiva do diagnóstico ocorre somente após a cirurgia com o estudo anatomopatológico.

### Tipos de sarcomas uterinos

- a. Leiomiossarcoma é o mais frequente, e sua incidência gira ao redor de 50 a 60% dos casos. A recidiva local é frequente, bem como as metástases hematogênicas;<sup>16</sup>
- b. sarcoma do estroma endometrial tem crescimento lento e indolente, 60 a 87% são positivos para receptores hormonais de estrógeno e progesterona. A faixa etária mais acometida é dos 40 aos 55 anos (76% dos casos ocorrem na fase reprodutiva). As recidivas são tardias e, como se trata de um sarcoma de baixo grau, o prognóstico é relativamente bom. Responde a tratamento hormonal com progesterona e tamoxifeno;<sup>17</sup>
- c. sarcoma indiferenciado é um tumor bastante agressivo com prognóstico ruim e alto índice de recidivas e metástases. A maioria dos pacientes não sobrevivem 2 anos.<sup>18</sup>

O carcinosarcoma atualmente não é mais considerado um sarcoma, mas sim um câncer de endométrio tipo II, com metaplasia sarcomatosa.<sup>19</sup>

### Tratamento

A histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral é o tratamento de escolha para os sarcomas uterinos. Como as metástases são preferencialmente hematogênicas, não há necessidade de esvaziamento ganglionar de rotina. A radioterapia pélvica como tratamento adjuvante parece diminuir a recidiva pélvica, mas não aumenta a sobrevida. Em geral, os sarcomas são

quimiorresistentes, porém os mais indiferenciados podem ter alguma resposta à quimioterapia.

### Conclusões

- a. Os sarcomas uterinos são raros, e a sua incidência nos tumores do corpo uterino varia na literatura de 1 a 8%.
- b. Em geral são tumores agressivos com metástases preferencialmente por via hematogênica.
- c. O sarcoma do estroma endometrial é um tumor mais indolente, com recidivas tardias e que pode responder à hormonoterapia.
- d. O tratamento principal é o cirúrgico.
- e. A radioterapia adjuvante parece diminuir a recidiva local, mas não altera a sobrevida.

### Referências bibliográficas

1. Sorosky JL. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120(2):383-97.
2. Silva JM, Stein AT, Pessini SA, Dib RP, Rosa DP, Bernd FF et al. Rastreamento e diagnóstico do carcinoma de endométrio. *Rev AMGRS* 2009; 53(1):64-71.
3. Yong HP, Wentzensen N, Tabert B, Glerach GL, Felix AS, Gunter MJ et al. Endometrial cancer risk factor by 2 main histological subtype. *Am J Epidemiol* 2013; 177(2):142-51.
4. Bendifallah S, Koskas M, Ballester M, Genin AS, Daral E, Rouzier R. The survival impact of systematic lymphadenectomy in endometrial cancer with use of propensity score match analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(6):500.e1-12.
5. Ribeiro R, Silva DP. Estadiamento cirúrgico do cancro de endométrio. *Acta Obst Gynecol Portuguesa* 2010; 4(2):88-100.
6. Mutch DG, Gall G, Gall J. The new FIGO staging of cancers of vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol* 2009; 115:325-8.

7. Helder-Woolderink JM, De Bock GH, Sijmons RH, Holleme H, Murlitz MJE. The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol* 2013; 131(2):304-8.
8. Tuomii T, Pasanen A, Luomaranta A, Leminen A, Büttow R, Loukovaara M. Risk-stratification of endometrial carcinoma revisited: a combined preoperative and intraoperative score system for a reliable prediction of an advanced disease. *Gynecol Oncol* 2015; 137(1):23-7.
9. Shah MM, Wright JD. Management of endometrial cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(2):219-25.
10. Burke WM, Orr J, Leitão M, Salom E, Gehrig P, Olawaye AB et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol* 2014; 134(2):385-92.
11. Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node positive tumors. *Obstet Gynecol* 1996; 87(6):1041-4.
12. Burke WM, Orr J, Leitão M, Salom E, Gehrig P, Olawaye AB et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014; 134(2):393-402.
13. Akram T, Masfelat P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5):1365-7.
14. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial cancer: a gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 4-9.
15. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Basquet CR. Surveillance and epidemiology and end results analysis of 2667 cases of uterine sarcomas, 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2009; 93(1):204-8.
16. Ylisauko-Järvi SK, Kluru M, Lehtonen HJ, Lehtonen R, Pykälä E. Analysis of fumarate hydratase mutation in a population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *Int J Cancer* 2006; 119(2):283-7.
17. Chu MC, Mort G, Lin C, Zeng W, Parkash V, Schwartz PE. Low grade endometrial stromal sarcomas: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1):170-6.
18. Abeler VM, Royne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen CB. Uterine sarcomas in Norway: a histopathological prognostic survey of a total population from 1970 to 2000, including 419 patients. *Histopathology* 2009; 54(3):355-64.

19. Korander KR, Butzow R, Koivisto AM, Keminien A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcomas: experience in Helsinki University Hospital 1990–2001. *Gynaecol Oncol* 2008; 111(1):74–81.

# 41 Tumores malignos de ovário

OSMAR FERREIRA RANGEL NETO

LUIZ CARLOS ZEFERINO

## **Introdução**

O câncer do ovário é a 4ª causa de morte mais frequente decorrente de câncer entre as mulheres nos países desenvolvidos.<sup>1</sup> No Brasil, estima-se terem sido diagnosticados 5.680 novos casos em 2014 (colocando-o em 6º lugar entre as neoplasias malignas nas mulheres e em 3º entre os tumores ginecológicos) e, em 2011, ocorreram 3.027 óbitos.<sup>2</sup> Cerca de 75% das mulheres procuram tratamento quando já apresentam disseminação para o abdome e a faixa etária mais acometida é entre a quinta e sexta décadas de vida.<sup>1</sup>

## **Histogêneses e classificação dos carcinomas do ovário**

As neoplasias malignas do ovário podem ocorrer em variados tipos histológicos, de acordo com a histogênese ou a célula de origem. Cerca de 90% são epiteliais, com vários tipos morfológicos, mas também podem ser neoplasias de células germinativas, dos cordões sexuais e do estroma ovariano. Vale ressaltar que o ovário é também sede frequente de metástases de outras neo-

plasias: tumor ovariano pode ser a primeira manifestação de outra doença, fato que deve ser sempre lembrado no diagnóstico diferencial.

Estudos mais atuais indicam que os carcinomas (epiteliais) tradicionalmente considerados como provenientes do ovário são originados em outros órgãos, envolvendo-o secundariamente. O carcinoma seroso tem origem na tuba e carcinomas com histologia similar diagnosticados como primário do peritônio também apresentam achados moleculares semelhantes aos originados na tuba. Os carcinomas endometriode e de células claras têm sido associados à endometriose e ao endométrio via menstruação retrógrada. Dados preliminares sugerem que os carcinomas mucinoso e transicional (Brenner) surgem por metaplasia de células epiteliais transitórias localizadas na junção tubo-mesotelial. Kurman et al. propuseram uma classificação dualística dos carcinomas (linhagem epitelial) de ovário, com base em diferenças clínicas, tipos histológicos diferentes e distintas vias de patogênese, mais recentemente apoiadas por achados moleculares e genéticos (Tabela 1).

TABELA 1 Neoplasias malignas do ovário<sup>34</sup>

Linhagem epitelial (Kurman et al.) – 90% das neoplasias malignas do ovário	
Tipo I	Tipo II
Carcinoma seroso de baixo grau	Carcinoma seroso de alto grau
Carcinoma endometriode de baixo grau	Carcinoma endometriode de alto grau
Carcinoma de células claras	Carcinosarcoma
Carcinoma mucinoso	Carcinoma indiferenciado
Carcinoma transicional (Brenner)	
Apresentação clínica em estágio inicial	Apresentação clínica em estágio mais avançado
Baixa instabilidade genética: progridem mais lentamente, acumulando menos mutações	Mutações sucessivas em genes supressores tumorais e de reparo ao DNA

(continua)



TABELA 1 Neoplasias malignas do ovário<sup>3,4</sup> (continuação)

Linhagem epitelial (Kurman et al.) – 90% das neoplasias malignas do ovário	
Tipo I	Tipo II
Mutações mais frequentes: <i>K-Ras</i> , <i>BRAF</i> , <i>PI3KCA</i> e <i>PTEN</i>	Mutações mais frequentes: <i>TP53</i> , <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>
Melhor prognóstico	Pior prognóstico
Linhagem das células germinativas	
Disgerminoma	
Tumor do selo endodérmico (tumor do saco vitelino)	
Carcinoma embrionário	
Teratoma imaturo	
Coriocarcinoma ovariano	
Linhagem dos tumores dos cordões sexuais e estroma ovariano	
Tumor das células da granulosa	
Tumor das células de Sertoli-Leydig (androblastoma)	
Fibrossarcoma	
Metastáticos (de vários sítios primários)	
Mama (50% bilaterais)	
Ginecológicos (tuba, endométrio e colo do útero)	
Trato gastrointestinal (tumor de Krukenberg); tireoide; linfoma	

Fatores de risco

Os fatores de risco mais conhecidos são os associados ao carcinoma do ovário (origem epitelial) e incluem: tabagismo (tumores mucinosos), obesidade, nuliparidade, dieta rica em gordura animal, terapia hormonal após a menopausa, endometriose (carcinoma de células claras ou endometrióide), história familiar, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, mutações em genes de reparo ao DNA e síndrome de Lynch (12 a 20% de risco para ovário). Alguns

fatores de proteção, ou seja, que reduzem o risco de desenvolver o carcinoma de ovário são: multiparidade, uso de anticoncepcional oral hormonal, amamentação, laqueadura tubária e salpingectomia.<sup>1</sup>

**Síndrome do câncer hereditário de mama e ovário**

A síndrome do câncer hereditário de mama e ovário é uma condição clínica em que o risco é mais elevado para ambos carcinomas em mulheres com história familiar ou naquelas famílias em que se observam que vários membros estão afetados por esses cânceres. O heredograma revela um padrão compatível com herança hereditária autossômica dominante mediada por mutações em células germinativas. Aproximadamente 20% dos carcinomas do ovário são familiares (Tabela 2).<sup>5-7</sup>

**TABELA 2** Risco acumulado (% e IC95%) até os 70 anos de idade para carcinomas da mama e do ovário em portadores de mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*

	Carcinoma da mama		Carcinoma do ovário	
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Antoniou et al. (2003)	65% (44 a 78)	45% (31 a 56)	39% (18 a 54)	11% (2,4 a 19)
Chen et al. (2007)	55% (50 a 59)	47% (42 a 51)	39% (34 a 45)	17% (13 a 21)

Recomendam-se aconselhamento genético e vigilância com rastreamento intensivo em caso de:<sup>8</sup>

- diagnóstico de carcinoma de mama antes dos 45 anos: quanto mais jovem, maior o risco;
- dois ou mais carcinomas primários no mesmo indivíduo, incluindo carcinoma do mesmo tipo (bilateral da mama) ou de diferentes tipos (p.ex., endométrio ou cólon);

- diagnóstico de carcinoma de mama em qualquer idade com 2 ou mais parentes de primeiro grau (mãe, filha ou irmã) com câncer de mama antes dos 50 anos;
- diagnóstico de carcinoma de mama em qualquer idade e um parente de primeiro grau com carcinoma (epitelial) de ovário;
- diagnóstico de carcinoma de mama triplo negativo antes dos 50 anos;
- diagnóstico de carcinoma de mama em qualquer idade com 3 ou mais casos de câncer de mama na família;
- diagnóstico de carcinoma de mama em qualquer idade com mais de 2 casos de carcinoma pancreático ou de próstata na família;
- diagnóstico de carcinoma de mama em qualquer idade com caso de carcinoma de mama em parente masculino;
- história pessoal de carcinoma de ovário;
- história pessoal de carcinoma pancreático ou de próstata;
- mutação reconhecida do *BRCA1* e *BRCA2* na família;
- etnia com alta frequência de mutações (p.ex., judeus Ashkenazi).

### Redução de risco para carcinoma de ovário

Os indivíduos sob suspeita para síndrome de câncer hereditário mama-ovário devem fazer controles periódicos. O rastreamento para detectar carcinoma de mama deve ser iniciado aos 25 a 30 anos, com mamografia e ressonância magnética (RM). Para ovário, recomendam-se ultrassonografia transvaginal, dosagem de CA-125 semestralmente após os 35 anos e uso de anticoncepcional oral hormonal. As vantagens e desvantagens da salpingo-ooforectomia profilática após os 35 anos ou de ter filhos devem ser discutidas com as mulheres com teste de mutação positiva.

Estudo de espécimes de salpingo-ooforectomia profilática realizado em mulheres com reconhecida mutação para os genes *BRCA1* e *BRCA2* identi-

ficou uma área que corresponde à transição entre o epitélio de revestimen-  
to tubário e o mesotélio peritoneal, onde surgem lesões reconhecidas como  
neoplasia intraepitelial tubária e carcinoma seroso de alto grau e que podem  
descamar da luz da tuba e colonizar a superfície ovariana. A origem tubária  
desses carcinomas não é identificada no momento da cirurgia. Assim, para  
prevenir carcinoma de ovário, mulheres que são submetidas à histerectomia  
por qualquer razão devem fazer salpingectomia sempre, assim como as sub-  
metidas à esterilização cirúrgica.<sup>1</sup>

**Rastreamento**

Evidências científicas indicam que o rastreamento dos tumores ovarianos  
por métodos como marcadores séricos e ultrassonografia transvaginal não  
reduz a mortalidade; além disso, os resultados falso-positivos resultam em  
altas taxas de ooforectomias sem tumor.<sup>9</sup>

TABELA 3    Resultados do estudo Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening  
Randomized Controlled Trial. Mediana de seguimento de 12,4 anos<sup>9</sup>

A taxa de mortalidade por câncer de ovário foi 3,1 de mortes em 10.000 mulheres rastreadas  
e 2,6 mortes em 10.000 mulheres-ano com assistência habitual

Mulheres submetidas ao rastreamento apresentaram 9,6% de resultados falso-positivos e  
6,2% foram submetidas a algum tipo de cirurgia, com 1,2% de complicações cirúrgicas

A taxa de ooforectomia entre as mulheres rastreadas foi de 85,7 em 10.000 mulheres-ano e  
para aquelas com assistência habitual foi de 64,2 em 10.000 mulheres-ano.

Fonte: Buys et al.<sup>9</sup>

**Apresentação e avaliação clínica**

As neoplasias malignas dos ovários que se apresentam clinicamente como  
tumores de grande volume são as em que o diagnóstico é feito em estágios

iniciais. Quando a disseminação ocorre precocemente, o quadro clínico é caracterizado por sintomatologia tardia e inespecífica, o que contribui com seu diagnóstico em estágio avançado e, conseqüentemente, causa alta letalidade. O diagnóstico também pode ser achado de exame clínico ou ultrassonográfico, principalmente para tumores de crescimento lento.

A avaliação inicial compõe-se de história e exame clínico detalhados, ultrassonografia e marcadores séricos: antígeno carboidrato 125 (CA-125), CA 19-9 e carcinoembrionário (CEA). Se a mulher for jovem, pode-se solicitar também gonadotrofina coriônica humana (hCG), alfafetoproteína (AFP) e desidrogenase láctica (LDH). Em mulheres na pré-menopausa, somente níveis > 200 U/mL de CA-125 têm valor diagnóstico.

Avaliação do trato gastrointestinal por endoscopia digestiva alta e colonoscopia são indicadas quando a mulher apresenta sintomatologia e sinais relacionados ao aparelho digestivo, anemia ou emagrecimento importante e quando o CEA estiver aumentado. Também é indicada avaliação do trato gastrointestinal em caso de tumores bilaterais, sólidos, de pequenas dimensões, multisseptado ou multiloculado e aqueles cujo conteúdo sugere mucina pelos exames de imagem.

A tomografia computadorizada (TC) e a RM permitem avaliar a extensão do tumor na cavidade abdomino-pélvica, embora com baixa sensibilidade. Esses exames permitem investigar mais detalhadamente as regiões preferenciais para acometimento neoplásico: cúpulas diafragmáticas, espaço de Morrison (entre fígado e rim direito), mesentério, hilos hepático e esplênico, goteiras parietocólicas, omento, bexiga e retroperitônio. Radiografia de tórax é necessária para pesquisar derrame pleural e metástases, podendo ser substituída pela TC.

A International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) padronizou a descrição da imagem ultrassonográfica da massa anexial com o objetivo de melhor

classificá-la antes da cirurgia como provavelmente benigna ou suspeita para maligna. Essa sistemática utiliza dados de história pessoal e familiar, exame clínico, imagem ultrassonográfica, estudo Doppler e CA-125. Genericamente, os fatores reconhecidos como prognósticos independentes para malignidade foram: idade, história familiar de câncer de ovário, diâmetro máximo da lesão, maior diâmetro do componente sólido, presença de ascite, presença de fluxo sanguíneo em alguma projeção sólida intracística, tumor predominantemente sólido e paredes internas de massa cística com irregularidade.<sup>10</sup>

Outra alternativa é o cálculo do índice de risco para malignidade (*risk of malignancy index* [RMI]). A proposta é que o ginecologista geral calcule esse índice com a finalidade de apontar o risco de malignidade da massa anexial e, com isso, encaminhar as pacientes portadoras de tumores suspeitos a serviços oncológicos. O índice é calculado pela multiplicação da pontuação atribuída a achados ultrassonográficos, estado menopausal da mulher e valor da dosagem sérica de CA-125.<sup>11</sup>

<b>TABELA 4</b> Sintomas e sinais clínicos associados ao diagnóstico de tumores malignos de ovário
<b>Sintomas associados ao diagnóstico de tumores malignos de ovário</b>
Dor abdominal (leve a moderada)
Sintomas "dispépticos": empachamento - saciedade gástrica precoce; distensão abdominal pós-prandial; diminuição do apetite; vômitos após alimentação
Alteração do padrão do hábito intestinal: constipação ou diarreia; afilamento das fezes; alteração da consistência do material fecal
Sensação de inchaço em membros inferiores; sangramento vaginal; dispneia
<b>Sinais clínicos associados ao diagnóstico de tumores malignos de ovário</b>
Estado nutricional: emagrecimento; sinais de desnutrição

(continua)

TABELA 4 Sintomas e sinais clínicos associados ao diagnóstico de tumores malignos de ovário (continuação)

Sinais clínicos associados ao diagnóstico de tumores malignos de ovário
Edema de membros inferiores: uni ou bilateral; compressão de vasos retroperitoneais na pelve dificultando o retorno venoso
Aumento do volume abdominal: ascite; massas palpáveis (geralmente de consistência sólido-císticas e pouco móveis); linfonodomegalias inguinais
Exame do tórax: abafamento do murmúrio vesicular; chiados e sibilos durante o ciclo respiratório; linfonodomegalias axilares e supraclaviculares
Exame ginecológico: caracterização da massa (dimensões, mobilidade e consistência); fundo de saco vaginal: nódulos palpáveis a escavação retrouterina indicam carcinomatose peritoneal. Toque retal: compressões extrínsecas. Integridade da mucosa e avulsão parametrial

Neoplasias malignas do ovário de linhagem epitelial

Carcinomas serosos

Representam 75% dos carcinomas ovarianos. Os de alto grau teriam como lesão precursora o carcinoma seroso intraepitelial da tuba (STIC), enquanto os de baixo grau estariam associados aos carcinomas serosos *borderlines*. Mulheres com tumores serosos de baixo grau geralmente são mais jovens e têm sobrevida global maior. Em decorrência de seu comportamento mais indolente, as mulheres com carcinoma seroso de baixo grau respondem menos à quimioterapia e, por isso, a cirurgia é a principal terapêutica, que deve visar à obtenção da citorredução completa (ausência de doença macroscópica).

Carcinoma de células claras

É o segundo tipo histológico mais comum. O diagnóstico ocorre em idade um pouco mais precoce e o prognóstico é pior que em carcinomas serosos. O carcinoma de células claras é quimiorresistente.



### Carcinoma do tipo endometriode

Constitui cerca de 11% dos carcinomas ovarianos e a maioria é bem diferenciado. O diagnóstico costuma ser realizado em estágios iniciais e sua associação com endometriose e com carcinoma endometriode de endométrio é comum. O perfil imuno-histoquímico revela padrão semelhante ao adenocarcinoma endometriode do endométrio, com expressão de vimentina, receptores de estrogênio e progesterona, PAX-8 e CA-125, com negatividade para p16, p53, WT-1, calretinina e inibina C. O diagnóstico é feito no estágio I em aproximadamente metade das pacientes.<sup>12</sup>

### Carcinomas mucinosos

São uma entidade clínica específica e incluem um espectro de desordens: cistoadenoma, tumor *borderline*, carcinoma mucinoso francamente invasor e pseudomixoma peritoneal. Os tumores mucinosos *borderline* são do tipo intestinal e apresentam células mucinosas caliciformes, semelhantes às do epitélio do intestino. Outro tipo de tumor mucinoso *borderline* chamado de endocervical ou mülleriano, frequentemente associado à endometriose, tem outra via de patogênese e foi atualmente classificado como uma entidade distinta na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2014 e denominado como tumor seromucinoso. Cerca de 11% dos carcinomas mucinosos são de origem ovariana, mas essa frequência é superestimada, uma vez que, em muitas situações, a lesão primária intestinal não é detectada. Tumores unilaterais e com mais de 10 cm de diâmetro são originários do ovário em 80% dos casos; já os bilaterais são metastáticos em cerca de 94% dos casos. Os sítios primários de carcinoma mucinoso que disseminam para ovário incluem carcinomas gastrointestinais (45%), pancreáticos (40%), do colo do útero (13%) e da mama (8%). Na avaliação histológica dos carcinomas mucinosos, a coexistência de componentes benignos, de teratoma ou



elementos de tumor de Brenner são indicativos de lesão primária ovariana. Em contrapartida, o achado de envolvimento da superfície do ovário ou do hilo, invasão vascular e extenso padrão infiltrativo é mais sugestivo de lesão metastática ovariana. De maneira geral, os carcinomas mucinosos apresentam melhor prognóstico, pois geralmente são unilaterais e atingem grandes dimensões, sendo diagnosticados em estádios precoces. A principal estratégia terapêutica é a cirurgia citorrredutora. Apendicectomia é útil, já que pode abrigar foco neoplásico primário oculto.<sup>13</sup>

### **Carcinomas de baixo potencial de malignidade**

Conhecidos como *borderlines*, correspondem a cerca de 15% de todas as neoplasias epiteliais malignas. A maioria está no estágio I no momento do diagnóstico. O prognóstico e o tratamento são diferentes dos de carcinomas francamente invasores. Mesmo quando em estágios II e III a sobrevida é alta, entre 10 e 15 anos. As principais causas de morte são complicações benignas da doença, como obstrução intestinal e, mais raramente, transformação maligna da lesão.<sup>14</sup>

### **Estadiamento cirúrgico**

Na ausência de doença metastática que caracterize estágio IV, o estadiamento deve ser feito por cirurgia. Os objetivos principais da abordagem cirúrgica são: fornecer material para diagnóstico histopatológico preciso, fazer inventário cuidadoso das cavidades abdominal e pélvica, remover a maior quantidade de tecido neoplásico possível (evidências apontam a citorredução ótima como ausência de neoplasia residual) e definir estadiamento. O estadiamento é definido com base na avaliação conjunta da descrição minuciosa e detalhada de todos os achados intraoperatórios e do resultado da análise histopatológica dos espécimes retirados.

A última revisão da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) estendeu o estadiamento do ovário ao peritônio e à tuba de falópio (Tabela 5).

As neoplasias malignas do ovário são um grupo heterogêneo de doenças. Todavia, aproximadamente 90% delas correspondem aos carcinomas ovarianos e, entre eles, o mais frequente é o carcinoma seroso de alto grau, que pode ter origem no ovário, na tuba e no peritônio. No estadiamento cirúrgico, o local primário deve ser identificado sempre que possível ou ser relatado como não identificável.<sup>15,16</sup>

**TABELA 5** Estadiamento do câncer de ovário, tuba de falópio e peritônio (FIGO)<sup>15</sup>

Estádio	Características
I	Doença limitada aos ovários ou tuba de falópio IA- Limitada a um ovário ou tuba de falópio; sem tumor na superfície do ovário ou da tuba IB- Ambos os ovários ou tubas de falópios afetados; sem tumor na superfície do ovário ou da tuba IC- tumor limitado a um ou dois ovários ou tubas de falópio com presença de um dos seguintes eventos: cápsula rota na cirurgia (IC1); tumor na superfície ovariana (de um ou de ambos os ovários) ou tuba de falópio ou, então, cápsula rota antes da cirurgia (IC2); citologia da ascite ou lavado peritoneal positivo para células neoplásicas (IC3)
II	Doença envolvendo um ou ambos os ovários ou tubas de falópio com extensão para pelve ou, então, carcinoma primário do peritônio IIA- Doença afetando o útero e/ou tubas e/ou ovários IIB- Extensão para outros tecidos pélvicos Intraperitoneais
III**	Doença envolvendo um ou ambos os ovários ou tubas de falópio ou carcinoma primário de peritônio, com doença além da pelve ou para linfonodos retroperitoneais, sempre com confirmação citológica ou histológica IIIA1- Linfonodos retroperitoneais positivos Ili A1(i) Metástases até 10 mm em sua maior dimensão

(continua)

TABELA 5 Estadiamento do câncer de ovário, tuba de falópio e peritônio (FIGO)<sup>6</sup> (continuação)

Estádio	Características
III**	III A1(ii) Metástases maior do que 10 mm em sua maior dimensão IIIA2- Envolvimento peritoneal extrapélvico, com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos IIIB- Metástases peritoneais macroscópicas fora da pelve de até 2,0 cm em sua maior dimensão, com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos IIIC- Metástases peritoneais macroscópicas fora da pelve maior do que 2,0 cm em sua maior dimensão, com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos
IV	Metástase a distância excluindo metástase peritoneal IVA- Derrame pleural com citologia positiva para células neoplásicas IVB- Metástases intraparenquimatosas e para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e fora da cavidade abdominal)*

\* Linfonodos inguinais comprometidos são definidos como estágio IV, bem como demais linfonodos acometidos fora da cavidade abdominal (supraclaviculares, axilares).

\*\* Envolvimento da superfície hepática (cápsula do órgão) é considerado estágio III

TABELA 6 Recomendações para abordagem cirúrgica de massa anexal suspeita para malignidade<sup>17,18</sup>

Profilaxia de fenômenos tromboembólicos: uso de meias elásticas e/ou de equipamento para compressão pneumática durante a cirurgia; considerar profilaxias medicamentosas (anticoagulante) no pós-operatório e durante o período de convalescença
Incisão longitudinal preferencialmente: melhor acesso tanto a órgãos pélvicos quanto a abdome superior: após incisão da pele e do tecido subcutâneo, considerar a instalação de campos porque minimiza a possibilidade de implantes secundários na cicatriz e infecção de ferida operatória
Coleta de ascite e/ou lavado peritoneal após a celiotomia parietal, antes da manipulação de órgãos ou massas; se não houver ascite, proceder à instilação de solução fisiológica aquecida e coletar líquido proveniente das goteiras parietocólicas, superfície diafragmática e pelve

(continua)

**TABELA 6** Recomendações para abordagem cirúrgica de massa anexial suspeita para malignidade<sup>17,18</sup> (continuação)

Inventário minucioso da pelve e da cavidade abdominal, descrevendo os seguintes achados:
presença de ascite;
características da massa principal: dimensões, integridade da cápsula (se há rotura), presença de implantes na superfície da cápsula e consistência do tumor anexial principal (sólido, cístico ou sólido-cístico);
presença de implantes visíveis sobre as superfícies de peritônio pélvico e visceral de órgãos abdominais, atentar para implantes sobre a superfície da parede de delgado e cólon. Definir sempre as dimensões dos implantes;
presença de aderências, descrevendo sua localização, retirá-las sempre que possível e enviá-las para exame anatomopatológico;
palpação de linfonodos retroperitoneais: descrever localização, número, tamanho e consistência dos linfonodos suspeitos
Iniciar procedimentos cirúrgicos pela excisão do tumor principal preservando superfícies íntegras e enviá-lo para biópsia de congelação, se o resultado for positivo para malignidade, realizar os demais procedimentos que compõem o estadiamento cirúrgico completo

A cirurgia considerada como tratamento inclui anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, omentectomia infracólica de rotina (e supracólica se houver comprometimento pela neoplasia), biópsias múltiplas de peritônio (cúpulas diafragmáticas, goteiras parietocólicas e escavações reto e vesicouterinas) e histerectomia total com anexectomia contralateral quando não há desejo ou possibilidade de preservação da fertilidade. Para tumores mucinosos, a apendicectomia é obrigatória para investigação de possível sítio primário apendicular. Se a doença estiver limitada aos ovários ou à pelve, deve-se colher lavado peritoneal e examinar, biopsiar ou colher material para avaliação citológica do diafragma, das goteiras parietocólicas, do peritônio pélvico, dos linfonodos para-aórticos e pélvicos e do omento infracólico.

Quando a mulher for jovem, a cirurgia conservadora, que inclui a coleta de lavado peritoneal, anexectomia, omentectomia infracólica e linfadenec-

tomia pélvica e para-aórtica, pode ser considerada, visando principalmente à preservação da fertilidade. Embora na literatura não haja consenso a respeito das indicações para cirurgia conservadora, julga-se adequado realizá-la para estágio clínico IA, cápsula tumoral íntegra, ausência de linfonodos aumentados e suspeitos na avaliação intraoperatória. Se essas condições clinicopatológicas não forem constatadas, a paciente precisará submeter-se a uma segunda cirurgia para completar a ressecção padrão para o tratamento do carcinoma do ovário.<sup>19</sup>

A intervenção tem como meta retirar toda a doença, pois o ideal é que não haja doença residual (citorredução completa). A excisão completa de todos os focos de doença permite maior eficácia da quimioterapia principalmente por dois motivos: redução do volume tumoral (o que diminui a recorrência de ascite, retira as grandes massas e implantes que possam promover sintomas gastrointestinais e, conseqüentemente, causa maior alívio sintomático) e diminuição do número de clones neoplásicos que possam adquirir novas mutações e resistência a agentes quimioterápicos.

Como os melhores resultados oncológicos são obtidos com a citorredução completa, a equipe cirúrgica precisa estar preparada para a abordagem de superfícies diafragmáticas, exploração de retroperitônio com manipulação de vias urinárias (ureteres), vasos pélvicos além da ressecção de lesões de intestino delgado ou do cólon. É frequente a necessidade de ressecção do retossigmoide. Deve-se dar preferência para as anastomoses primárias quando possível, o que tem sido cada vez mais facilitado pelo desenvolvimento de suturas mecânicas e grampeadores.

A possibilidade de ressecção completa de toda doença pode ficar comprometida em função das condições clínicas da paciente e da extensão do acometimento neoplásico. Idade avançada e comorbidades frequentemente se associam, o que pode impedir que a paciente seja submetida a extensos

procedimentos cirúrgicos. Doença muito avançada, como carcinomatose peritoneal acometendo diversos órgãos, necessidade de grandes e múltiplas ressecções (esplenectomia, ressecção hepática, anastomoses do trato urinário e intestinal) acarretam elevada morbidade cirúrgica. Nessas situações, o recomendável é que a exploração cirúrgica cumpra o papel de definir estadiamento clínico e obtenha amostra de tecido para análise histopatológica e diagnóstico definitivo.<sup>20</sup>

Pacientes classificadas como sem condições de cirurgia citorrredutora primária são submetidas à quimioterapia neoadjuvante. A avaliação da extensão da doença após a terapia neoadjuvante define se a paciente irá seguir para cirurgia citorrredutora. Evidências indicam que pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia citorrredutora tiveram, em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global, resultados semelhantes ao grupo de pacientes que foram submetidas à cirurgia citorrredutora primária. A quimioterapia neoadjuvante é mais benéfica por propiciar que, após seu término, a doença tenha melhores condições para ressecabilidade completa, com menor morbidade cirúrgica.<sup>21,22</sup>

É recomendado que a possibilidade de ressecar o tumor pela cirurgia seja avaliada previamente. Níveis muito elevados de CA-125 (> 500 U/mL) estão associados a maior dificuldade de ressecção completa. Presença de ascite e massa endurecida e fixa no exame clínico também sugerem doença inoperável e os resultados de TC ou RM também podem colaborar com essa avaliação.

A laparoscopia pode ser utilizada para avaliar a ressecabilidade do tumor e para obter amostras de tecido neoplásico para estudo histopatológico se a laparotomia não se justificar. Os achados laparoscópicos que sugerem inoperabilidade são: envolvimento do omento ("*omental cake*", que pode ser visto nos exames de imagem), carcinomatose peritoneal, acometimento do

hilo hepático, do mesentério ou pancreático, carcinomatose diafragmática, infiltração intestinal e/ou gástrica extensa e múltiplas metástases hepáticas. A laparoscopia para estadiamento cirúrgico do câncer de ovário tem sido indicada para evitar grandes incisões e permitir avaliação do andar superior do abdome, com menor perda sanguínea, recuperação mais rápida e menor intervalo para início da quimioterapia.<sup>23</sup>

### **Tratamento**

O tratamento para pacientes de qualquer estágio para carcinoma do ovário, tuba de falópio e primário de peritônio é cirurgia e quimioterapia baseada em platina. A cirurgia é considerada completa quando inclui histerectomia, anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, omentectomia infracólica de rotina (e supracólica se houver comprometimento pela neoplasia), biópsias múltiplas de peritônio (cúpulas diafragmáticas, goteiras parietocólicas e escavações reto e vesicouterinas). Se a cirurgia atingir o objetivo de retirar toda a doença macroscópica (citorredução completa), na maioria dos casos segue-se tratamento por quimioterapia adjuvante, que idealmente deve ser iniciado dentro de 4 a 6 semanas. Utiliza-se em maior escala a carboplatina porque apresenta menos efeitos tóxicos. A adição do paclitaxel revelou aumento do tempo de sobrevida livre de doença, bem como da sobrevida global. O docetaxel pode ser uma alternativa válida, pois revelou toxicidades e resultados semelhantes.<sup>24</sup>

### **Doença em estágio inicial**

Ainda que seja uma situação rara, pacientes com carcinomas IA ou IB, bem ou moderadamente diferenciados, não precisariam ser submetidos a terapia adicional (quimioterapia), desde que a cirurgia tenha sido completa (histerectomia, anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica,

omentectomia infracólica, biópsias múltiplas de peritônio – cúpulas diafragmáticas, goteiras parietocólicas e escavações reto e vesicouterinas).

Após cirurgia citorrredutora completa, a quimioterapia deve ser considerada na presença dos seguintes fatores: estágio IA ou IB e carcinoma pouco diferenciado, carcinoma de células claras e estágio IC independentemente do grau tumoral.

### Doença avançada

#### Quimioterapia neoadjuvante

Quando a cirurgia citorrredutora (*debulking*) primária não é possível, mulheres com carcinoma de ovários, tuba ou peritônio em estágio IIIC ou IV devem receber 6 ciclos de quimioterapia com paclitaxel e carboplatina. A vantagem da quimioterapia neoadjuvante é a maior probabilidade de viabilizar cirurgia citorrredutora com menos morbidade e mortalidade peri e pós-operatórias do que quando a cirurgia é tentada antes da quimioterapia. Iniciada a quimioterapia neoadjuvante, a cirurgia pode ser realizada quando houver evidências de que as condições de operabilidade são boas. O fator preditor mais potente para sobrevida mais longa é ausência de tumor residual depois da cirurgia, seja ela citorrredutora primária ou após a quimioterapia neoadjuvante.<sup>25</sup>

#### Quimioterapia adjuvante

Pacientes com doenças nos estágios II a III, com citorredução completa, devem receber 6 a 8 ciclos de quimioterapia adjuvante.

#### Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

A HIPEC está consagrada como modalidade terapêutica útil em casos de pseudomixoma peritoneal e mesotelioma de peritônio. Trata-se da infusão



intraoperatória de soluções contendo agentes quimioterápicos a uma temperatura entre 40 e 42°C por 30 a 90 minutos, geralmente após o término da citorredução. As vantagens incluem: maior concentração dos fármacos no local da doença, maior contato do fármaco com toda a superfície peritoneal pela ausência de aderências ao final da cirurgia citoredutora, ação dos fármacos em células neoplásicas flutuantes reduzindo os implantes especialmente nas áreas cruentas, efeito direto do calor sobre as células tumorais, aumento da permeabilidade capilar, maior efeito citotóxico local e redução da citotoxicidade sistêmica.<sup>26</sup>

#### Terapia imunológica

Uso de anticorpos específicos para alvos (proteínas expressas) em células tumorais. Muitos estudos estão sendo conduzidos utilizando diversos tipos de anticorpos. O bevacizumab, um anticorpo anti-VEGF (fator de crescimento endotelial) é o mais utilizado em estudos e já foi liberado pela comunidade Europeia, nos Estados Unidos e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).<sup>27</sup>

#### Doença recorrente

A doença recorrente pode ser detectada por diferentes alternativas. O indicativo mais precoce de recidiva pode ser a elevação dos níveis séricos de CA-125, que precede em 3 a 4 meses o aparecimento de sintomas e sinais clínicos. A TC e até mesmo o PET-CT podem detectar precocemente uma recidiva tumoral assintomática, ainda que não sejam habitualmente utilizados, apenas quando há sintomas ou presença de massa clinicamente palpável ao exame físico.

A maioria das pacientes com recidiva tumoral é submetida à quimioterapia. No entanto, admite-se uma nova abordagem cirúrgica quando se trata de um tipo histológico resistente à quimioterapia, quando o volume de

doença for pequeno e as possibilidades de ressecabilidade forem boas. Em alguns casos, especialmente quando a recidiva estiver associada à obstrução intestinal, por exemplo, a opção pela cirurgia acaba sendo a modalidade preferencial.<sup>24</sup>

O esquema quimioterápico de escolha para os casos de doença recorrente depende da sensibilidade a platina. Pacientes consideradas resistentes a platina são as que apresentam recidiva antes de seis meses após o término da quimioterapia ou persistência da doença durante o tratamento.

Para as pacientes platino-sensíveis, os esquemas quimioterápicos dirigidos ao tratamento das recidivas têm a platina como agente principal em associação as seguintes drogas: paclitaxel, docetaxel, gencitabina e doxorubicina lipossomal. Para doença platinorresistente, prefere-se agente único não baseado em platina.

### **Acompanhamento (*follow-up*)**

Como a maioria das pacientes recebe o diagnóstico em estágios avançados, o risco de recorrência é alto e, por isso, o acompanhamento clínico deve ser rigoroso. É consenso que, nos 2 primeiros anos, o acompanhamento deva ser a cada 3 ou 4 meses, semestral por mais 3 anos e, posteriormente, anual. Não há nenhuma evidência científica que sustente efetuar exames subsidiários sem qualquer justificativa clínica. A história e o exame físico são as principais ferramentas no acompanhamento. O CA-125 para os carcinomas serosos e o CEA para os mucinosos são os principais marcadores, principalmente quando estavam elevados no início do tratamento. Também é prática comum a solicitação de alguma modalidade de exame de imagem abdominal e pélvico semestral, apesar da falta de evidências de que haja uma contribuição efetiva.<sup>28</sup>

### **Neoplasias malignas de linhagem de células germinativas**

As neoplasias malignas não epiteliais perfazem 7% dos tumores malignos ovarianos e são originadas da linhagem de células germinativas ou da dos tumores dos cordões sexuais e do estroma ovariano. As neoplasias de células germinativas são diagnosticadas nas primeiras décadas de vida, enquanto as do estroma ocorrem mais em mulheres no menacme e na pós-menopausa. Aproximadamente 80% das neoplasias malignas em meninas antes da menarca são de linhagem de células germinativas, tendo o ápice de sua incidência antes da segunda década de vida. Correspondem a 35 a 40% de todas as neoplasias encontradas no primeiro mês de vida, sendo que a maioria corresponde ao teratoma maduro, entretanto em 5% dos casos há componente maligno (tumor do seio endodérmico é a variante maligna comum). São neoplasias malignas de rápido crescimento, unilaterais e na maioria das vezes sensíveis a quimioterapia. Os marcadores tumorais da linhagem germinativa são hCG, AFP e LDH. Cerca de 50 a 70% dos casos no momento do diagnóstico apresentam-se no estágio I e a taxa de sobrevivência em 5 anos é de 60 a 80%.<sup>29,30</sup>

O estadiamento cirúrgico é o recomendado pela FIGO, sem diferenças em relação às neoplasias malignas epiteliais. A abordagem cirúrgica para as neoplasias malignas de linhagem de células germinativas inclui coleta de lavado peritoneal, salpingo-ooforectomia unilateral do lado do tumor, inventário sistemático da cavidade pélvica e abdominal, omentectomia, múltiplas biópsias das superfícies peritoneais, linfadenectomia ipsilateral e remoção de todos os implantes. Como acomete faixas etárias mais jovens, a cirurgia conservadora visando principalmente à preservação da fertilidade sempre deve ser considerada. São muito sensíveis à quimioterapia, e o esquema mais utilizado é o BEP: bleomicina, etoposide e platina. Outros pro-

tocolos incluem VBP: vimblastina, bleomincia e platina e VAC: vimblastina, actinomicina e cytoxan.<sup>30,31</sup>

**TABELA 7** Neoplasias malignas de linhagem de células germinativas: características clínicas

**DlsgermInoma: o mais frequente entre os tumores das células germinativas**

Responsáveis por 5 a 10% dos tumores malignos em pacientes com menos de 20 anos  
75% dos casos diagnosticados no estágio IA  
Principal marcador: LDH  
Pode estar associado a dlsgenesla gonadal, síndrome da Insensibilidade androgênica e Turner; o cariótipo faz parte da propedêutica

**Tumor do selo endodérmico: conhecido como tumor do saco vitelino**

Idade média: 15 a 19 anos  
Principal marcador: AFP  
Crescimento rápido, podendo desencadear necrose e hemorragia Infratumoral; sua primeira manifestação pode ser dor aguda  
Quimioterapia indicada para todas as pacientes após a cirurgia

**Teratoma Imaturo**

20% dos tumores malignos das células germinativas  
Variante maligna dos teratomas maduros ou cistos dermóides  
Prognóstico relacionado ao grau tumoral: percentual de tecido Imaturo  
Quimioterapia indicada para todas as pacientes, exceto no estágio I, grau I

LDH: desidrogenase láctica; AFP: alfafetoproteína.

**Neoplasias malignas de linhagem dos tumores dos cordões sexuais e estroma ovariano**

Essas neoplasias malignas correspondem a aproximadamente 5% das neoplasias malignas de ovário e, como a maioria dos tumores deste grupo é funcional, apresentam manifestações clínicas relacionadas ao padrão hormonal correspondente, como alteração do ciclo menstrual, hirsutismo e virilização, hiperplasia endometrial com sangramento vaginal.

**TABELA 8** Neoplasias malignas de linhagem dos tumores dos cordões sexuais e estroma ovariano: características clínicas

<b>Tumor de células da granulosa</b>
Produtor de estradiol: associação com hiperplasia endometrial ou carcinoma de endométrio Baixo grau de malignidade, 90% se apresenta no estágio I ao diagnóstico e o tratamento é cirúrgico O acompanhamento pode ser feito por dosagens hormonais (LH, FSH, hormônio anti-mülleriano) Podem apresentar recidiva após muitos anos do tratamento: acompanhamento clínico de longo prazo
<b>Tumor de células de Sertoli-Leydig: conhecido como androblastoma</b>
Raro e acomete preferencialmente mulheres nas segunda e terceira décadas de vida Presença de estruturas testiculares produtoras de androgênio: manifestações clínicas podem ser decorrentes da virilização
<b>Fibrossarcoma</b>
É a variante maligna rara do fibroma Ocorre entre 30 e 50 anos de idade Não hormonalmente ativos Cirurgia é a principal forma de abordagem

LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculoestimulante.

**Neoplasias malignas metastáticas**

Geralmente, são neoplasias primárias de tumores ginecológicos, mamários ou do trato gastrointestinal. Ocorrem por disseminação hematogênica, linfática, por continuidade ou por via transcelômica.

1. Tumor de Krukenberg: é a metástase de neoplasia do trato gastrointes-  
tinal em ovários. Apesar do uso comum e consagrado do epônimo, o tu-  
mor de Krubenberg restringe-se apenas aos tumores constituídos por  
células em anel de sinete e tem como sítio primário o adenocarcinoma  
gástrico na maioria dos casos (60 a 93%). Outros sítios gastrointestinais  
que podem ser sede de neoplasias primárias mestastáticas para ovário

são colón (14%), pâncreas e vias biliares (5%) e apêndice (2%). Geralmente, são bilaterais.

2. Neoplasia de mama em ovários: em mais da 50% dos casos o acometimento é bilateral.
3. Neoplasia ginecológica: atinge o endométrio e, mais raramente, o colo do útero.
4. Linfoma: o mais comum é o linfoma não Hodgkin. Diante de uma massa ovariana cuja análise por congelação apresenta suspeita de linfoma, deve-se proceder a todo o estadiamento cirúrgico padrão e, após a abordagem cirúrgica, a quimioterapia específica para linfoma.

### Referências bibliográficas

1. Jayson GC, Kohn EC, Klitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet* 2014; 384(9951):1376-88.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: Incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Acessado em: 26/03/2015.
3. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer — shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42(7):918-31.
4. Prahm KP, Karlsen MA, Høgdall E, Scheller NM, Lundvall L, Nedergaard L et al. The prognostic value of dividing epithelial ovarian cancer into type I and type II tumors based on pathologic characteristics. *Gynecol Oncol* 2015; 136(2):205-11.
5. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5):1117-30.
6. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25(11):1329-33.
7. Minion LE, Oolinisky JS, Chase DM, Dunlop CL, Chao EC, Monk BJ. Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond BRCA1/BRCA2. *Gynecol Oncol* 2015; 137(1):86-92.

8. Meaney-Delman D, Bellcross CA. Hereditary breast/ovarian cancer syndrome: a primer for obstetricians/gynecologists. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40(3):475-512.
9. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305(22):2295-303.
10. Kijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1):9-20.
11. Stukan M, Dudziak M, Ratajczak K, Grabowski JP. Usefulness of diagnostic indices comprising clinical, sonographic, and biomarker data for discriminating benign from malignant ovarian masses. *J Ultrasound Med* 2015; 34(2):207-17.
12. Groen RS, Gershenson DM, Fader AN. Updates and emerging therapies for rare epithelial ovarian cancers: one size no longer fits all. *Gynecol Oncol* 2015; 136(2):373-83.
13. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(6):389.
14. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13(3):e103-15.
15. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(1):1-5.
16. Prat J, Oncology FCoG. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol* 2015; 26(2):87-9.
17. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 126(1):157-66.
18. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 126(1):149-56.
19. Ditto A, Martinelli F, Lorusso D, Haeusler E, Carcangiu M, Raspagliesi F. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2014; 25(4):320-7.

20. Wahner Hendrickson AE, Hawthorne KM, Goode EL, Kalii KR, Goergen KM, Bakkum-Gamez JN et al. Assessment of published models and prognostic variables in epithelial ovarian cancer at Mayo Clinic. *Gynecol Oncol* 2015; 137(1):77-85.
21. Fanfani F, Fagotti A, Salerno MG, Margariti PA, Gagliardi ML, Gallotta V et al. Elderly and very elderly advanced ovarian cancer patients: does the age influence the surgical management? *Eur J Surg Oncol* 2012; 38(12):1204-10.
22. Jørgensen TI, Teiblum S, Paludan M, Poulsen L, Jørgensen AY, Bruun KH, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012; 127(2):367-74.
23. Fagotti A, Vizzilli G, Fanfani F, Costantini B, Ferandina G, Gallotta V et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: Impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2013; 131(2):341-6.
24. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119(Suppl 2):S118-29.
25. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, Dodge J, Bernardini M, Murphy J et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 134(3):462-7.
26. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30(20):2449-56.
27. Horowitz N, Matulonis UA. New biologic agents for the treatment of gynecologic cancers. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26(1):133-56.
28. Clarke T, Galaal K, Bryant A, Nalk R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9:CD006119.
29. von Allmen D. Malignant lesions of the ovary in childhood. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14(2):100-5.
30. Zhang M, Jiang W, Li G, Xu C. Ovarian masses in children and adolescents - an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27(3):e73-7.
31. Lin KY, Bryant S, Miller DS, Kehoe SM, Richardson DL, Lea JS. Malignant ovarian germ cell tumor - role of surgical staging and gonadal dysgenesis. *Gynecol Oncol* 2014; 134(1):84-9.



# 42 Câncer de mama

ALFREDO CARLOS SIMÕES OORNELLAS DE BARROS

Em todo o mundo, estima-se em torno de 1,5 milhão de novos casos de câncer de mama (CM) por ano, e sua incidência não para de crescer, inclusive nos países em desenvolvimento. Felizmente, com diagnóstico precoce e tratamento adequado, as chances de cura são muito elevadas, de mais de 90%.

## **Fatores de risco**

### **Sexo e idade**

O maior fator de risco para CM é ser mulher, visto que a incidência desse tumor no homem corresponde a 1% da população feminina.

Com o passar dos anos, a mulher fica mais sujeita ao CM. Comparando-se com a faixa etária entre 30 e 40 anos, a mulher com idade de 40 a 60 anos tem 7 vezes mais chance de desenvolver a neoplasia, e acima de 70 anos, 15 vezes.

### **Fatores hormonais**

São fatores que elevam o risco: menarca precoce (< 10 anos), idade do primeiro parto > 35 anos, nuliparidade, ausência de lactação e menopausa tardia

(> 55 anos). Nas casuísticas publicadas a respeito, o risco relativo (RR) para CM oscila entre 1,1 e 1,7 em qualquer dessas condições.

O uso de anticoncepcionais orais não aumenta o risco na população geral. Dúvidas existem nas mulheres cujas mães ou irmãs tiveram a neoplasia. Já nas pacientes portadoras de mutação de genes *BRCA1/2*, o uso de anticoncepcionais aumenta bastante o risco.

A terapia de reposição hormonal em geral eleva discretamente o risco, se for exclusivamente com estrógenos ou tibolona (RR: 1,1, uso por tempo superior a 10 anos). O risco fica maior com estrógenos e progesterona (RR: 1,4 a 2,5, aumentando depois de 5 anos de uso e especialmente depois de 10 anos de utilização). A prescrição de reposição hormonal deve levar em conta a relação individual risco/benefício, sendo mais liberal em quem teve pelo menos 2 filhos antes dos 35 anos, e ao contrário, contraindicada diante de alto risco hereditário, alto risco por hiperplasia atípica ou carcinoma lobular *in situ* ou antecedente pessoal de CM.

A hiperestimulação ovariana para reprodução assistida também leva a pequeno acréscimo, e isso deve ser considerado na mulher de alto risco.

### Síndrome metabólica, obesidade e estilo de vida

A síndrome metabólica inclui obesidade ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), resistência à insulina e intolerância à glicose. Aumenta o risco relativo em torno de 50%, via mecanismos que incluem maior produção de insulina, IGF-1, leptina e estradiol, todos com ação proliferativa na célula mamária, e mediadores inflamatórios, tipo interleucinas, que estimulam o crescimento tumoral.

O risco se reduz na mulher que faz atividade física pelo menos 3 vezes por semana, alimenta-se com frutas e verduras e corrige seu peso corpóreo.

### Hereditariedade

Deve-se suspeitar de risco hereditário quando existir mãe ou irmã com CM, outras parentes com a neoplasia antes dos 40 anos, CM em homem na família ou câncer de ovário ou trompas em parentes de primeiro grau.

As mutações herdadas ao nascimento mais importantes são de *BRCA1* e *BRCA2*, que conferem risco cumulativo de CM de cerca de 70% e 40%, respectivamente. Para câncer de ovário, os riscos são estimados em 30% e 10%. A mutação de *BRCA2* implica incremento de risco de CM no homem, e de neoplasias de pâncreas, estômago e melanoma.

As pesquisas de mutação de *BRCA1/2* já são feitas no Brasil em vários centros, por meio de sequenciamento completo do DNA e de pesquisa de alterações estruturais nos cromossomos. O material colhido é amostra de sangue ou saliva.

### Lesões proliferativas marcadoras de alto risco

As hiperplasias sem atipias praticamente não modificam a chance de CM, enquanto aquelas com atipias multiplicam o risco por 4, traduzindo maior reatividade aos estrógenos.

Hiperplasias ductais ou lobulares atípicas e carcinoma lobular *in situ* (que não é câncer, e sim um marcador de risco) estão relacionados com chance de formar CM de 30% no futuro.

### Outros fatores

Alcoolismo continuado, a partir de 1 *drink* diariamente, associa-se a 10% de acréscimo de risco. Quanto mais bebida, mais risco, na proporção de aumento de mais de 10% por cada dose diária de álcool (10 g). O mecanismo básico de ação é a diminuição de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG).

A alta densidade mamográfica, sobretudo depois da menopausa, traduz um campo fértil para CM. Além da influência estrogênica, está relacionada a ativação de genes de transição epitélio-mesênquima.

### **Carcinogênese**

O CM parece iniciar-se em uma única célula, do tipo tronco, que passa a se multiplicar descoordenadamente, com capacidade de autorrenovação. Sua iniciação é evento genético e/ou epigenético.

As mutações são classificadas em somáticas e germinativas. As somáticas ocorrem só em células do órgão doente e são adquiridas durante a vida. As germinativas são herdadas pelas gerações de indivíduos filhos e podem ser identificadas desde o nascimento em qualquer célula do corpo.

Por via epigenética ocorre a transmissão de alterações independentes de modificações na sequência do DNA. Os mecanismos envolvidos são metilação do DNA, modificações no complexo histonas-cromatina e microRNA, que são suscetíveis a fatores ambientais e de estilo de vida. Podem ser desencadeados por poluentes orgânicos, bisfenóis, ftalatos, parabenos, anabolizantes e agrotóxicos.

Em famílias com vários casos de CM, sobretudo de aparecimento precoce e tendência à bilateralidade, o tumor é classificado como hereditário; os outros são esporádicos. Cerca de 5 a 10% dos CM são hereditários, e nestes a paciente já nasce com mutação germinativa em um dos alelos dos cromossomos. Basta vir a ocorrer um transtorno genético ou epigenético no cromossomo homólogo para se inativar um gene supressor da carcinogênese. Nos cânceres esporádicos, é necessário que venham a ocorrer as duas alterações.

No CM hereditário, os genes mais frequentes mutados ao nascimento são *BRCA1* e 2, que juntos representam em torno de 40%. Na população geral, mutações de *BRCA1* ou 2 ocorrem em 1 a cada 500 indivíduos.

Uma força antagônica aos genes supressores é exercida pelos oncogenes (os principais são *HER-2*, *INT-2* e *MYC*, ciclina *D1*, *ras* e *bcl-2*). São ativados por amplificação, mutação pontual (*ras*) ou translação (*bcl-2*). A alteração dos oncogenes é do tipo dominante, uma modificação em um alelo é suficiente para que uma proteína deletéria seja produzida. No caso do *HER-2*, é feita uma proteína receptora transmembrana, sensível a fatores de crescimento, que, ativada, estimula tirosinoquinasas multiplicadoras das células.

Os estrógenos são estimuladores de células de CM já geneticamente iniciadas. Sua influência parece ser indireta, interagindo com outros hormônios e fatores de crescimento do epitélio e do estroma. Pouco se sabe sobre a ação isolada da progesterona, mas a proliferação do estrógeno é maior quando ocorre simultaneamente ao estímulo progesterônico.

Invasão é a passagem de carcinoma *in situ* para infiltrativo, quando as células atravessam a membrana basal e atingem o estroma. A partir daí existe condição de acesso a vasos linfáticos ou sanguíneos e de metastatização. Fibroblastos e macrófagos que circundam os ductos terminais concorrem para a progressão tumoral, produzindo mais fatores de crescimento, como IGF-1, FGF e TNF-alfa. No sentido oposto, interage a imunidade local.

### **Rastreamento e diagnóstico**

A principal medida é mamografia anual depois de 40 anos de idade. Devem-se estimular o autoexame mensal e o exame clínico anual após os 25 anos. A validade da ultrassonografia em assintomáticas é questionável, porém, particularmente, recomenda-se esse exame anualmente depois dos 30 anos. Como complemento, é indicada quando a densidade mamográfica for elevada.

Para mulheres de alto risco, é prudente iniciar-se a propedêutica anual, incluindo-se ressonância magnética (RM), a partir da idade de 10 anos a menos do que aquela de sua mãe ou sua irmã quando tiveram o diagnóstico.

A mamografia permite a detecção de tumores a partir de 1 mm, e o autoexame e o exame físico, a partir de 1 cm. Um laudo mamográfico deve informar: densidade do parênquima, presença de nódulos (localização, tamanho, contorno, densidade e associação com microcalcificações), presença de microcalcificações (tamanho – micro ou macro –, localização, número, distribuição, morfologia) e alterações estruturais (retração ou espessamento cutâneo, distorção de arquitetura, linfadenopatia axilar e hipervascularização).

As microcalcificações têm comprimento inferior a 2 mm e são suspeitas quando forem agrupadas, pleomórficas, irregulares ou do tipo linear ou vermiforme.

A ultrassonografia identifica muito bem os nódulos (sólidos ou císticos), mas é pobre na detecção das microcalcificações. Os nódulos suspeitos mostram bordas irregulares, textura heterogênea, diâmetro vertical maior que o horizontal e pequena atenuação sônica posterior.

Tanto os achados mamográficos como os ultrassonográficos são classificados pelo sistema BI-RADS (*breast imaging reporting and data system*), com resultados expressos de 1 a 5 (Tabela 1). Os achados BI-RADS 4 e 5 precisam ser biopsiados.

TABELA 1 Classificação BI-RADS e recomendação de conduta

	Achado Imaginológico	Conduta
I	Nomai	Seguimento periódico
II	Nomai	Seguimento periódico
III	Provavelmente benigno	Repetição de exame em 6 meses
IV	Suspeito de malignidade	Biópsia
V	Sugestivo de malignidade	Biópsia

A *core-biopsy* é indicada principalmente para lesões sólidas, sob orientação palpatória ou ultrassonográfica. É biópsia de fragmento feita com um sistema de disparo. Na mamotomia, o disparo é automático e acoplado a uma máquina geradora de vácuo. Consegue-se fragmento maior (1,0 a 1,5 cm) com agulha grossa, e está indicada em lesões não palpáveis (nódulo ou microcalcificações) sob orientação por mamografia, ultrassonografia ou RM. A punção aspirativa por agulha fina só proporciona exame citológico, com resultado negativo não confiável: é pouco usada quando há suspeita de câncer.

As biópsias cirúrgicas de lesões não palpáveis requerem um método para localização intraoperatória do alvo. Ele pode ser radioguiado por tecnécio (ROLL, do inglês *radioguided occult lesion localization*) ou guiado pela inserção de fio-guia metálico; tanto um como outro têm que ser aplicados sob orientação de métodos de imagem. São eficientes, porém sempre requerem radiografia da peça para confirmação de acerto.

### **Anatomia patológica e classificação molecular**

Os carcinomas infiltrativos de mama mais comuns são os chamados sem outras especificações (SOE), antes denominados ductais infiltrativos. Correspondem a 70 a 80%. São tumores heterogêneos, constituídos por células epiteliais poligonais em agrupamentos coesos invadindo o estroma, com desmoplasia e infiltrado de linfócitos. A presença dos linfócitos infiltrantes de tumor (TIL, do inglês *tumor infiltrating lymphocytes*) está associada a melhor prognóstico, particularmente em casos triplo-negativos e *HER-2* positivos, tratados com antracíclicos e herceptina.

O segundo em frequência é o carcinoma lobular infiltrativo (15%), composto geralmente por células em "fila indiana". São células descoesas que perdem a expressão da E-caderina, proteína de adesão intercelular.

Existem subtipos especiais com menor agressividade, como tubular, cribriforme, mucinoso e medular, ou maior agressividade, como metaplásico e micropapilar. Existem, ainda, as neoplasias mesenquimais (*filodes* maligno e sarcomas).

Para classificação molecular dos CM, é necessário painel imuno-histoquímico compreendendo receptores estrogênicos (RE), receptores de progesterona (RP), oncogene *HER-2* e *Ki-67*, que é uma proteína marcadora de atividade proliferativa.

Os CM são geneticamente heterogêneos. Por meio da tecnologia de *microarray*, que permite análise de todo o DNA genômico, os tumores de mama foram classificados em 7 subtipos intrínsecos:

1. Luminal A: origina-se em células epiteliais ricas em RE e RP, com ausência de *HER-2* e baixa proliferação (*Ki-67* < 14%). É muito sensível à hormonoterapia, é o que tem melhor prognóstico e é o mais comum (aproximadamente 40%).
2. Luminal B: tem a mesma origem e exibe RE em alta porcentagem. Os RP costumam ter baixa frequência, o *Ki-67* é elevado (> 14%) e o *HER-2* pode estar expresso.
3. Superexpressor de *HER-2*: corresponde a 15% dos casos. Geralmente RE e RP são negativos. Sua evolução natural é complicada, panorama que foi mudado pela introdução de terapia-alvo com herceptina.
4. Basaloide: cerca de 20% dos tumores são deste subtipo. Sua grande maioria (80%) é triplo-negativa em imuno-histoquímica (RE, RP e *HER-2*). Apresenta algumas características de células mioepiteliais (CK5, CK6). É um tumor de mau prognóstico, porém sensível à quimioterapia. Nem todo tumor basaloide é triplo-negativo e vice-versa; contudo, no dia a dia, ausentes os testes de *microarray*, são termos empregados analogamente.



- 5. Normal-like: é tumor com genes comuns ao epitélio normal.
- 6. Claudina-baixa: são triplo-negativos, com baixa expressão de claudinas, proteínas de adesão. São ricos em marcadores de células-tronco e de transição epitélio-mesênquima. Bastante agressivos.
- 7. Molecular apócrino: também são triplo-negativos, porém ricos em receptores androgênicos. Seu prognóstico parece ser o melhor entre os triplo-negativos.

Estadiamento

É apresentada nas Tabelas 2 a 5 uma versão resumida do estadiamento. Uma versão completa, incluindo-se a análise dos linfonodos, pode ser lida no site [www.UICC.org](http://www.UICC.org). Vale lembrar que N1mi significa micrometástase no linfonodo-sentinela, medindo de 0,2 a 2,0 mm.

TABELA 2 Classificação TNM: T – tumor

Tx	O tumor primário não pode ser encontrado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> Carcinoma ductal <i>in situ</i> Carcinoma lobular <i>in situ</i> Doença de Paget* da papila sem tumor associado
T1	Tumor menor ou igual a 2 cm
	T1 mic      Carcinoma microlímbico
	T1a      Tumor > que 0,1 cm e ≤ a 0,5 cm
	T1b      Tumor > que 0,5 cm e ≤ a 1 cm
	T2      Tumor > que 1 cm e ≤ a 2 cm

(continua)

TABELA 2 Classificação TNM: T – tumor (continuação)

T2	Tumor > 2 cm e ≤ a 5 cm
T3	Tumor > que 5 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão para:
T4a	Parede torácica**
T4b	Edema ou ulceração de pele
T4c	Parede torácica e edema ou ulceração de pele
T4d	Carcinoma inflamatório

\* Doença de Paget com tumor associado é classificada de acordo com o tamanho do tumor.

\*\*Parede torácica inclui arcos costais, músculos intercostais e músculo serrátil anterior, mas não o músculo peitoral.

TABELA 3 Classificação TNM: N – linfonodos regionais

Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases para linfonodos regionais
N1	Metástase para linfonodos axilares ipsilaterais, móveis
N2	Metástase para linfonodos axilares, homolaterais, fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodos da cadeia mamária interna homolateral
N2a	Metástase para linfonodos axilares coalescentes ou aderidos (fixos) a estruturas adjacentes
N2b	Metástase clinicamente aparente na mama interna, sem comprometimento axilar
N3	Metástase para linfonodos infraclaviculares ou da mamária interna e supraclaviculares, com ou sem comprometimento axilar
N3a	Metástase para linfonodos infraclaviculares (nível II)
N3b	Metástase para linfonodos da mamária interna ipsilateral e da axila
N3c	Metástase para linfonodos supraclaviculares

TABELA 4 Classificação TNM: M – metástase a distância

Mx	Metástase a distância não po de ser avaliada
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância

TABELA 5 Estadiamento em função dos achados da classificação TNM

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T0 – T1	N1mi	M0
Estádio IIA	T0 – T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0 – T1 – T2	N2	M0
	T3	N1 – N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0 – N1 – N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico tem enfoque locorregional e seus objetivos são erradicar localmente as células-tronco iniciadoras do câncer e fornecer informações para terapêutica complementar e para prognóstico. Vários procedimentos são possíveis de combinação na mama e na axila (Figura 1).

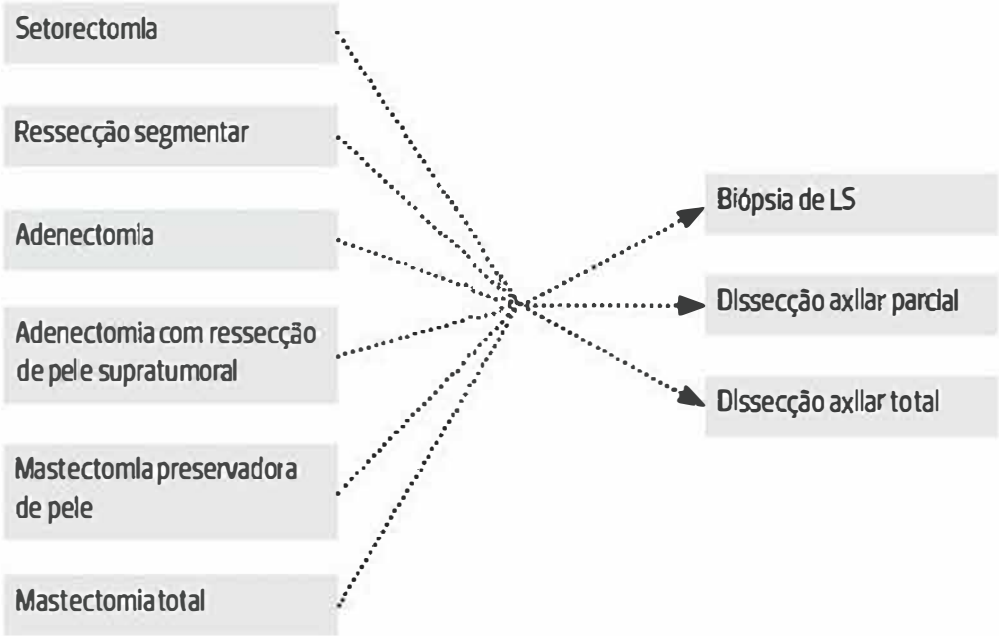


FIGURA 1 Combinação de cirurgias para tratamento local e regional.  
LS: linfonodo-sentinel.

Cirurgias na mama

Os procedimentos para terapia local estão explicados na Tabela 6. Nas mamas densas (idade < 50 anos), a RM é importante para avaliar bem a extensão da doença e investigar multicentricidade/multifocalidade.

TABELA 6 Cirurgias para controle local

Tipo	Remoção
Setorectomia	Tumor com margem
Ressecção segmentar	Tumor com margem, pele sobre o tumor e fáscia do músculo peltoral
Adenectomia	Total do parênquima, preservando o CAP
Adenectomia com ressecção de pele supratumoral	Total do parênquima e de pele supratumoral, preservando o CAP
Mastectomia preservadora de pele	Total do parênquima, CAP e pequena porção de pele adjacente à aréola
Mastectomia total	Total do parênquima, CAP e ampla porção de pele

CAP: complexo areolopapilar.

Nas cirurgias conservadoras (setorectomia e ressecção segmentar) preconiza-se a avaliação intraoperatória das margens cirúrgicas (AIMC) topograficamente identificadas, que precisam estar sem células neoplásicas atingindo a superfície do espécime.

A setorectomia é recomendada para lesões muito iniciais, menores que 1,0 cm, profundamente insinuadas (distância lesão-pele  $\geq$  3,0 cm) e margens livres. Como padrão, resseca-se uma esfera tendo a lesão no centro e distância da borda tumoral à superfície do setor de pelo menos 2,0 cm.

A ressecção segmentar (Figura 2) é indicada para neoplasias de até 3,0 a 4,0 cm, dependendo do tamanho da mama. Resultados estéticos excelentes ou bons são vistos em 90% das vezes.

Os critérios de planejamento de extensão da ressecção do parênquima adjacente são os mesmos da setorectomia, acrescentando-se na pele pelo menos 1,0 cm de cada lado da projeção cutânea do tumor.

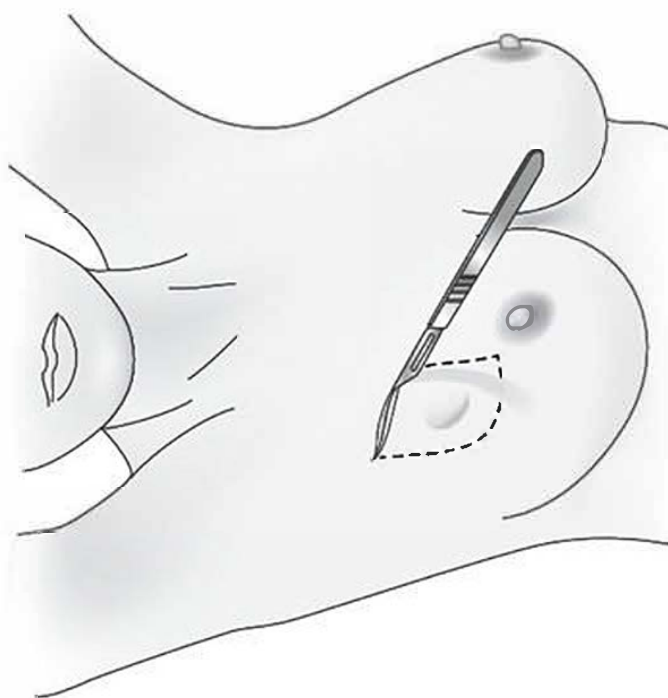


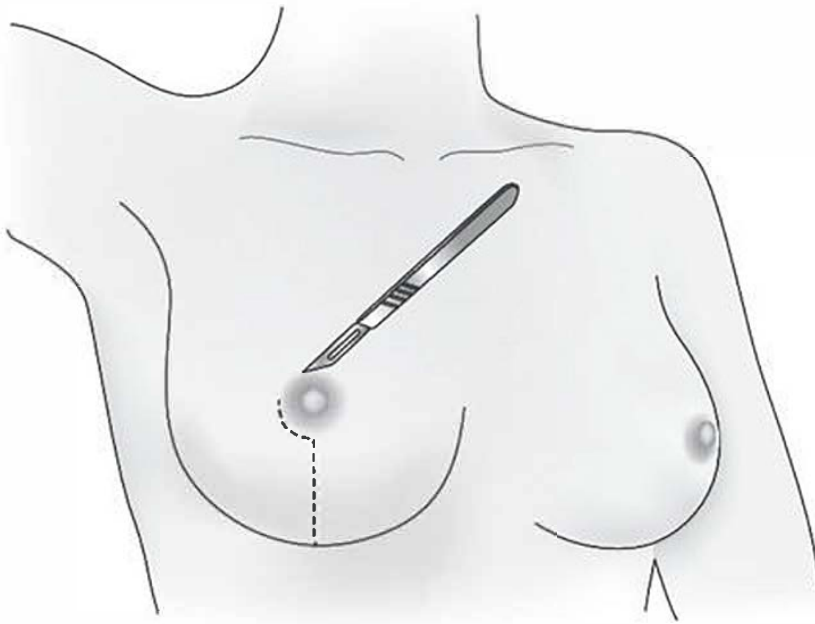
FIGURA 2 Ressecção segmentar de mama.

Em certos casos de neoplasias T2-3, quando se deseja evitar uma mastectomia, é possível reduzir a extensão da cirurgia com a quimioterapia neoadjuvante. Havendo resposta favorável, que é mais comum em casos triplo-negativos ou superexpressores de *HER-2*, monitorando-se a regressão tumoral por RM e as margens cirúrgicas, pode-se realizar uma cirurgia conservadora.

Para jovens com menos de 35 anos, mulheres com *BRCA1/2* mutados, multicentricidade/multifocalidade (com focos  $\leq 2,0$  cm) ou microcalcificações suspeitas espalhadas, pode ser considerada a adenectomia mamária, muitas vezes bilateral (profilática do lado oposto), seguida da reconstrução

com prótese. São basicamente condições em que as cirurgias conservadoras proporcionam taxas de recidivas locais mais elevadas.

Para uma adenectomia, a distância do tumor ao complexo areolopapilar (CAP) deve ser  $\geq 2,5$  cm por RM e as margens retroareolares precisam estar livres. Tem-se preferido incisão vertical mediana entre a aréola e o sulco inframamário, com prolongamento periareolar (1/4 da circunferência) para o lado da axila, dissecando-se os retalhos com fina espessura de no máximo 5 mm (Figura 3). Resultados estéticos insatisfatórios são observados em 20 a 30% dos casos, geralmente consequentes à isquemia do CAP e complicações com implantes de silicone. Essa cirurgia pode ser combinada com ressecção de pele supratumoral, à semelhança de uma ressecção segmentar, quando existir um foco neoplásico próximo à pele.



**FIGURA 3** Incisão preferencial para adenectomia.

A melhor indicação da mastectomia preservadora de pele é a tumoracção retroareolar próxima ao CAP. A incisão preferencial é circular, de 1 a 3 cm além da aréola, tendo a papila ao centro (Figura 4). Quase sempre a reconstrução imediata é feita com implante expensor.

Classicamente, preconizava-se a mastectomia total para todas as neoplasias com mais de 3 cm de diâmetro. Hoje, tendo em vista a possibilidade de redução da extensão da cirurgia após quimioterapia neoadjuvante, de mastectomia preservadora de pele e de adenectomia, persistem menos indicações, que são tumores  $\geq 5,0$  cm de início (ou refratários à neoadjuvância), ou medindo mais do que 3,0 cm e distantes do CAP (inviabilizando uma mastectomia preservadora de pele ou adenectomia), ou ainda para atender à vontade explícita da paciente. Após a mastectomia, como regra geral procede-se

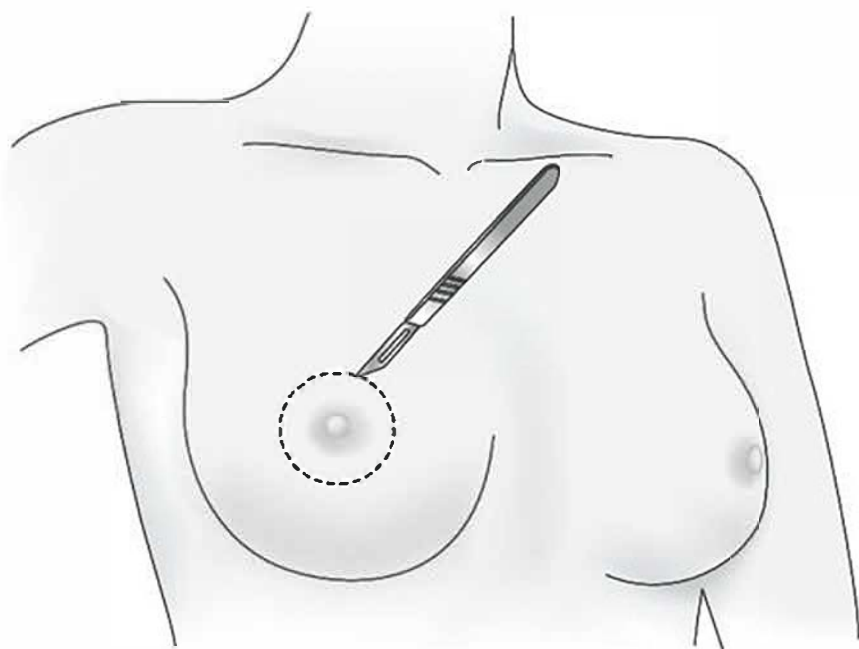


FIGURA 4 Incisão para mastectomia preservadora de pele.



à reconstrução mamária imediata, mediante retalhos autólogos (rotação de músculo grande dorsal ou retoabdominal) ou implantes expansores.

### Abordagem axilar

O linfonodo-sentinela (LS) é o primeiro linfonodo a drenar o fluxo linfático da região tumoral. É determinado por método radioguiado ou injeção de corante vital. Com ausência de linfonodos axilares suspeitos, se estiverem livres por exame cito-histopatológico intraoperatório, os demais linfonodos axilares devem ser preservados em carcinomas iniciais até 3,0 a 4,0 cm, quando a porcentagem de LS falso-negativo é baixa (Figura 5).

A biópsia de LS, se guiada por injeção de radioisótopo e monitoração por *gama-probe*, é feita pela mesma incisão empregada na mama, com auxílio de válvulas longas e iluminadoras. Usando-se corante, é necessária pequena incisão axilar.

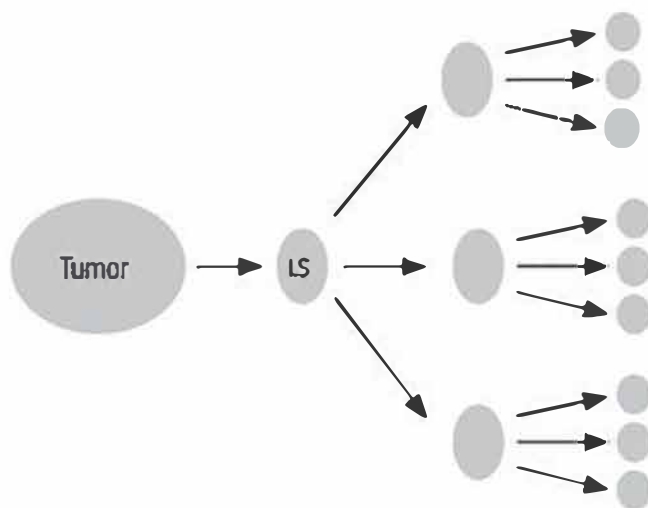


FIGURA 5 Representação do fundamento teórico da biópsia de linfonodo-sentinela (LS).

Se o exame intraoperatório evidenciar positividade do LS, a conduta atual é controversa quando se faz cirurgia conservadora e radioterapia. Prefere-se estender a cirurgia no mesmo momento, retirando-se pelo menos os níveis linfonodais axilares 1 e 2. Um trabalho multicêntrico norte-americano (ACOSOG Z0011) mostrou não inferioridade de evolução nos casos em que não foi realizada linfadenectomia axilar, porém, a pesquisa teve inúmeras limitações metodológicas, o que levou à contestação de seus resultados, e à atual controvérsia na conduta axilar de pacientes com linfonodo sentinela positivo.

Se o LS for considerado comprometido somente no exame definitivo por cortes em inclusão de parafina, a conduta deve ser particularizada. Caso se trate de micrometástases (de 0,2 a 2,0 mm), não é necessário fazer nada, mas em caso de macrometástase, pode-se seguir as conclusões do estudo ACOSOG Z0011, reoperar a paciente, ou irradiar a axila, conforme ilação da pesquisa AMAROS. O autor prefere a última opção.

Para tumores não compatíveis com biópsia de LS, existe necessidade de dissecação axilar dos níveis I e II, e às vezes também do III quando existir suspeita de linfadenopatia nessa região.

Para a dissecação axilar, não é preciso, na maioria das vezes, retirar-se os músculos peitorais, podendo-se fazer a *toilette* do ápice axilar por mobilização do peitoral menor. Abre-se a fáscia clavicoracoaxilar, expõe-se a veia axilar e diseca-se o tecido linfoadiposo da fossa axilar, contendo no mínimo 15 linfonodos.

### **Fatores prognósticos tradicionais e assinaturas genéticas**

Os fatores prognósticos contribuem para a previsão da evolução e para a orientação do tipo de terapia complementar. Entre os tradicionais, os mais significativos em relação à gravidade são o número de linfonodos compro-

metidos e o tamanho tumoral. Adicionalmente, consideram-se subtipo, grau histológico e nuclear e invasão vascular-linfática. Por imuno-histoquímica, receptores hormonais negativos e/ou *HER-2* positivos são desfavoráveis, assim como *Ki-67* elevado.

Modernas técnicas de biologia molecular permitem a obtenção de assinaturas genéticas, que foram baseadas na análise inicial de milhares de genes simultaneamente. As assinaturas disponíveis no momento no Brasil são Mammaprint e Oncotype DX, ambas realizadas em material parafinado.

Na fase atual do conhecimento, são indicadas assinaturas em carcinomas pequenos (< 3,0 cm), axila negativa, RE positivos e *HER-2* negativos, com a função principal de contraindicar a quimioterapia adjuvante. São feitas por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) e são exames caros.

Mammaprint estuda 70 genes, os resultados são liberados como *low risk* ou *high risk*; Oncotype DX analisa 21 genes e classifica os tumores em escores de recorrência: baixo (< 18), intermediário (de 18 a 30) e elevado (> 31). A principal contribuição das assinaturas é que pacientes com tumores *low risk* ou de escore de recorrência baixo não requerem quimioterapia. Nos resultados intermediários de Oncotype DX, parâmetros clínicos e morfológicos associados são interpretados em conjunto para decisão.

Não existe, no momento, uma comparação entre as duas assinaturas para que se possa estabelecer a superioridade de uma delas.

## **Tratamento complementar radioterápico e adjuvante sistêmico**

### **Radioterapia**

Após cirurgia conservadora, a radioterapia é sempre indicada. Reduz em quase 50% a taxa de recidiva local. Após mastectomia, é recomendada quando

houver pelo menos 4 linfonodos afetados ou o tumor for T3-4. Fora dessas condições, a utilização pode ser considerada em jovens ou diante de invasão vascular.

Tendo sido a axila bem dissecada, sua irradiação não é necessária. De modo geral, diante de pelo menos 1 linfonodo comprometido, irradia-se a fossa supraclavicular, e com pelo menos 4, irradia-se também a cadeia torácica interna.

### Quimioterapia

As pacientes com neoplasias medindo mais de 2,0 cm e/ou com pelo menos um linfonodo envolvido, de maneira geral, recebem quimioterapia adjuvante. Além disso, a grande maioria dos carcinomas triplo-negativos, *HER-2* positivos ou luminais, de alto risco para disseminação, também merecem quimioterapia adjuvante. O benefício é maior nos casos sem RE.

O esquema mais empregado contém antraciclinas e taxanos, de forma sequencial.

### Trastuzumabe

O anticorpo monoclonal antirreceptor de *HER-2* é usado em combinação com quimioterapia, passada a fase de antraciclinas, por causa da potencialização de toxicidade, ou em esquema alternativo sem esse grupo de drogas. Normalmente, é prescrito pelo período de 1 ano.

### Hormonoterapia

É empregada para tumores com RE positivos. A duração padrão de uso é de 5 anos, podendo ser estendida até 10 anos em casos mais agressivos.

Na pré-menopausa, receita-se tamoxifeno. Em situações de mais risco, a associação de agonistas de GnRH com inibidor de aromatase ou tamoxifeno é opção válida.

Na pós-menopausa, usa-se inibidor de aromatase (letrozol, exemestane ou anastrozol) e/ou tamoxifeno. A estratégia mais usada é a utilização por 2 ou 3 anos de inibidor seguido de tamoxifeno até 5 anos (pode ser o contrário), ou ainda tamoxifeno por 5 anos seguido de inibidor por mais 5 anos. Não existe definição sobre qual a melhor alternativa.

### **Prevenção primária**

A correção de hábitos e dieta é sempre recomendável para baixar o risco. É importante praticar exercícios físicos (pelo menos 3 horas por semana) e controlar o peso corpóreo ( $IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$ ). A dieta deve ser farta em fibras, vegetais e frutas.

Para alto risco hereditário, deve ser discutido o uso de fármacos antiestrogênicos ou cirurgia profilática. Com *BRCA1* mutado, a maior parte dos tumores não exibe RE; portanto, as medicações têm papel maior só nos *BRCA2* mutados. A adenectomia mamária bilateral com retirada de todo o corpo glandular da mama, preservando-se o envelope cutâneo, reduz o risco em 90%, mas tem complicações como desfecho local insatisfatório em 30% (assimetrias, endurecimento de prótese, necrose do CAP) e insensibilidade papilar em quase todas.

Em hiperplasias com atipias ou carcinoma lobular *in situ*, marcadores de alto risco, a adenectomia é exagerada. Ótimos resultados são obtidos com tamoxifeno por 5 anos, ou ainda com raloxifeno, se a mulher estiver na pós-menopausa. O raloxifeno praticamente não tem efeitos colaterais, porém, tem eficiência um pouco inferior.

### Situações especiais

#### Carcinoma ductal *in situ*

Diagnóstico cada vez mais frequente atualmente, com a utilização da cobertura mamográfica. É tratado preferencialmente por ressecção segmentar da mama (com margens livres) e radioterapia. Cirurgias maiores são praticadas em lesões extensas (> 4,0 cm). A biópsia de LS é realizada em: a) diagnóstico feito por punção (pode existir invasão na peça final); b) nódulos palpáveis; e c) lesões extensas tratadas por adenectomia/mastectomia. Hormonoterapia com tamoxifeno é útil para reduzir recidivas em mamas tratadas conservadoramente.

#### Doença de Paget

É reconhecida como lesão mamilar tipo eczema unilateral. Seu diagnóstico é confirmado por biópsia com bisturi. A propedêutica por imagem, incluindo-se RM, geralmente detecta imagem suspeita intraparenquimatosa, que pode corresponder a carcinoma ductal *in situ* ou infiltrativo. O tratamento segue, em linhas gerais, o recomendado para outras formas de CM.

#### Câncer de mama na gravidez

Quando descoberta durante a gestação, a neoplasia tende a ser mais grave, por causa do diagnóstico mais tardio, do estado imunossupressivo e da circulação acelerada. No primeiro trimestre, evita-se cirurgia conservadora (não se permite radioterapia até depois do parto), a qual, no entanto, pode ser feita nos outros trimestres para tumores pequenos. A dissecação axilar segue a orientação padrão. A quimioterapia pode ser realizada à base de antraciclinas a partir do segundo trimestre. Taxanos, trastuzumabe e hormonioterapia não devem ser prescritos por causa do risco de complicações fetais.

Para a mulher que deseja gravidez após o tratamento do CM, hoje se sabe que não existe piora de prognóstico, e a gravidez pode ser liberada. É prudente, se possível, apenas evitar a gravidez nos 2 a 3 primeiros anos, para facilitar eventual diagnóstico de recidiva local. Em casos avançados, outrossim, deve-se ponderar com franqueza a expectativa prognóstica da mãe.

### **Carcinoma inflamatório**

É suspeitado pelos sinais clínicos de edema de pele e rubor cutâneo, envolvendo mais de 1/3 da mama, fruto de embolização linfática subdérmica maciça. Tem prognóstico reservado. O diagnóstico requer biópsia incisional, retirando-se pele e pelo menos 1 cm de tecido abaixo. O tratamento é primariamente quimioterápico. Havendo boa resposta, recomenda-se realizar cirurgia (mastectomia e dissecação axilar) ou radioterapia.

### **Tumor *filodes* maligno e sarcomas**

Os tumores malignos mesenquimais são tratados basicamente por cirurgia local, ampla o suficiente para assegurar margens livres. Como sua disseminação é hematogênica, a dissecação axilar é secundária. São tumores que não costumam responder a outras formas de tratamento. O prognóstico é variável, dependendo da extensão da lesão, do grau histológico e do subtipo de sarcoma.

### **Leitura suplementar**

1. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:3983-8.
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer staging manual*. New York: Springer, 2009.

3. Barros ACS, Andrade FE, Bevilacqua JL, Barros MA, Plato JR, Santos DR et al. Radicality effect of adding an Interpectoral to a subpectoral approach for dissection of level III axillary lymph nodes in breast cancer. *Tumori* 2013; 99(4):500-4.
4. Barros AC, Barros MA, Andrade FE, Mori LI, Costa PA, Sheng PY et al. Combined radioguided nonpalpable lesion localization and sentinel lymph node biopsy for early breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(4):1472-7.
5. Barros ACS, Pinotti M, Teixeira LC, Ricci MD, Pinotti JA. Outcome analysis of patients with early infiltrating breast carcinoma treated by surgery with intraoperative evaluation of surgical margins. *Tumori* 2004; 90:592-5.
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 Amaros): a randomised, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):1303-10.
7. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 258:1148-59.
8. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2009; 359:2143-53.
9. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4):297-305.
10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011; 305(6):569-75.
11. Krag DN, Anderson S, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP et al. Sentinel lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABPB-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-33.



12. Petit JY, Veronesi U, Luini A, Orecchia R, Rey PC, Martella S et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. *Breast* 2005; 14(6):527-31.
13. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011; 5:5-23.
14. Torresan RZ, Cabello SC, Brenelli H, Okamura H, Alvarenga M. Residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Breast J* 2005; 11(5):374-5.
15. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-years follow-up with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16):1227-32.



## **PARTE 2** Obstetrícia



# 43 Assistência pré-natal baseada em evidências

JAN PAWEL ANDRADE PACHNICKI

## Introdução

Melhorar a saúde materna e impedir mortes evitáveis é, ainda, um dos objetivos de maior interesse nacional e internacional no campo da saúde e dos direitos reprodutivos, no qual se discutem quais as medidas necessárias e eficazes para alcançar tal propósito. Entretanto, é necessário conjugar a segurança de obter bons resultados com o bem-estar para a mulher e para o recém-nascido, respeitando-se direitos constituídos.<sup>1</sup>

Reconhecendo a necessidade de se estabelecer nova estratégia para esse fim, em junho de 2000, o Ministério da Saúde instituiu o Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento (PHPN), que apresenta em sua formulação os seguintes objetivos: reduzir as altas taxas de morbimortalidade materna e perinatal, ampliar o acesso ao pré-natal, estabelecer critérios para qualificar as consultas e promover o vínculo entre a assistência ambulatorial e o parto.<sup>2</sup> Já em suas primeiras avaliações, o programa mostrava aumento em todos os indicadores avaliados, mas também sinalizava para a necessidade

de se rever os mecanismos existentes e de se propor novas medidas, além das necessárias mudanças baseadas em novas evidências.<sup>3</sup>

### **Definição**

A assistência pré-natal é um conjunto de medidas benéficas e custo-efetivas, de natureza médica, social, psicológica e de cuidados gerais que visa a propiciar à mulher gestante o desenvolvimento saudável da gravidez.<sup>4</sup> A realização do pré-natal representa papel fundamental em termos de prevenção e/ou detecção precoce de doenças, tanto maternas quanto fetais, permitindo o desenvolvimento saudável do feto e reduzindo os riscos para a gestante. Para isso, devem-se levar em consideração tanto componentes maternos como do produto da concepção (feto e anexos).<sup>5</sup>

Em termos gerais, no tocante ao componente materno, a anamnese e o exame físico permitem reconhecer de imediato as gestantes com alguma doença, seu estado atual e os riscos inerentes ao quadro. Com base em critérios de rastreamentos primários, que abrangem a anamnese e o exame clínico e ginecológico, criteriosamente conduzidos e interpretados, e os exames laboratoriais complementares, individualiza-se uma abordagem global da paciente, que permite classificá-la em alto ou baixo risco com relação à evolução maternofetal.<sup>5</sup>

A atenção básica obedece a uma programação inicial e a um calendário de seguimento, no qual serão avaliados parâmetros maternos e fetais baseados em curvas de peso materno, pressão arterial e desenvolvimento uterino, entre outros. Nesse seguimento, são adotados recursos bioquímicos, biofísicos e de imagem, que servem de orientação para os critérios de avaliação clínica. Segundo alguns estudos, o número adequado de consultas no pré-natal seria igual ou superior a seis (sendo uma no primeiro trimestre, duas no segundo e três no terceiro, ao menos). A gestação costuma ser dividida em semanas,

portanto, até a 30ª semana, as consultas devem ser mensais; depois, até a 36ª semana, quinzenais e, então, semanais até o momento do parto.<sup>6</sup>

O componente fetal, por outro lado, é rastreado inicialmente por meio do patrimônio genético, que poderá ser determinado pela eventual consanguinidade dos pais ou pelo passado obstétrico demonstrado pela história de malformação, abortamento ou óbito fetal. Com a evolução da gestação, o desenvolvimento fetal ocorre na dependência de uma perfusão placentária adequada, avaliada por meio do crescimento uterino. Nessas situações, a avaliação por meio da ultrassonografia representa recurso considerável na assistência pré-natal. Além do mais, a depender da evolução da gestação, o componente fetal também pode ser avaliado com parâmetros bioquímicos e biofísicos. Nisso importam o aspecto nutricional materno e a suplementação fundamentada, visando não somente à hígidez materna, mas também à equilibrada oferta ao feto.<sup>5</sup>

### **Anamnese**

Na primeira consulta, devem-se pesquisar os aspectos socioepidemiológicos, os antecedentes familiares, os antecedentes pessoais gerais, ginecológicos e obstétricos, além da situação da gestação atual. Nas consultas subsequentes, uma anamnese dirigida aos acontecimentos de período interconsultas é suficiente, com a pesquisa de sintomas relacionados à gravidez, questionando-se a existência de náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação, cefaleia, síncope, sangramento ou corrimento vaginal, disúria, polaciúria e edemas.<sup>7</sup>

### **Exame físico**

O exame físico inicial da gestante é de fundamental importância no sentido de identificar doenças maternas que, de alguma forma, comprometam o binômio mãe-feto. Ele deve ser feito de forma sistêmica, isto é, analisando-se

os diferentes sistemas, e não apenas os que mais diretamente dizem respeito à gestante,<sup>8</sup> com especial atenção ao observado na Tabela 1.<sup>9</sup>

TABELA 1 Exame físico durante a consulta pré-natal

Exame	Comentário	Nível de evidência
Palpação abdominal	Avaliação de doenças abdominais e visceromegalias, mesmo após as 36 semanas, deve ser estimulada	B
Aferição da pressão arterial	Recomendada em todas as consultas pré-natais, principalmente após as 20 semanas de gestação nas pacientes previamente hígdas como rastreamento para pré-eclâmpsia	C
Avaliação de edema	Presente em 80% das gestantes, o edema deve ser considerado na suspeita diagnóstica de pré-eclâmpsia, tanto na observação direta (cacifo) quanto no ganho de peso exagerado interconsultas	C
Batimentos cardíacos fetais (BCF)	Ausculta recomendada em todas as consultas pré-natais como parte da avaliação da vitalidade fetal, serve também como atitude tranquilizadora para a gestante	C
Movimentos fetais	A contagem dos movimentos fetais de rotina não é necessária, embora a sua presença sugira boa vitalidade fetal	A
Medida da altura uterina	Teste simples e sem custos, que sugere crescimento fetal e quantidade de líquido amniótico normal, se proporcional com a idade gestacional; recomendado em todas as consultas do pré-natal	B
Peso da paciente	Recomendado em todas as consultas do pré-natal, com especial atenção à primeira, na qual é calculado o índice de massa corpórea e planejado o ganho esperado de peso para a gestação	B



### **Exames complementares**

Na assistência pré-natal, os exames laboratoriais e de imagem complementam a propedêutica clínica, auxiliando na definição do diagnóstico.<sup>8</sup> Aos olhos das evidências atuais, os exames complementares de rotina são os que se seguem.

#### **Rastreamento de doenças hematológicas (hemograma)**

Dentre as modificações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez, destaca-se o aumento do volume plasmático e dos eritrócitos. Assim, as três séries do hemograma são solicitadas no início do pré-natal como rastreamento de doenças maternas, sendo as mais prevalentes as anemias. A repetição do eritrograma nos dois trimestres que se seguem é sugerida para avaliação nutricional indireta e avaliação da necessidade de suplementação de ferro.<sup>10-14</sup>

#### **Tipagem sanguínea (ABO + Rh)**

Os testes ABO e Rh devem ser solicitados já na primeira consulta de pré-natal. As gestantes Rh-negativo com parceiro Rh-positivo e/ou desconhecido devem ser submetidas ao teste de Coombs indireto. Esse teste avalia a sensibilização da paciente, devendo ser repetido com intervalo não maior que 6 semanas, até o final da gestação ou a realização da imunoglobulina. É recomendada para todas as gestantes Rh-negativo não sensibilizadas a utilização de 300 mcg de imunoglobulina RhD com 28 semanas de gestação. É importante lembrar que a dose de imunoglobulina deve ser repetida em até 72 horas de pós-parto às gestantes Rh-negativo com recém-nascido Rh-positivo.<sup>10-14</sup>

#### **Prova de função tireoidiana (TSH)**

A gravidez está associada com a necessidade aumentada de secreção hormonal pela tireoide desde as primeiras semanas após a concepção. Para que essa

maior demanda ocorra, a gestação induz uma série de alterações fisiológicas que afetam a função tireoidiana e, portanto, os testes de avaliação da função glandular. O hipotireoidismo gestacional mostra-se uma doença prevalente nos dias atuais. Dessa forma, está recomendada a dosagem do TSH no primeiro, no segundo e no terceiro trimestres da gestação, com valores de referência  $< 3 \text{ mU/L}$ ,  $< 2,5 \text{ mU/L}$  e  $< 2,5 \text{ mU/L}$ , respectivamente.<sup>15</sup>

### **Rastreamento para toxoplasmose (toxoplasmose IgG e IgM)**

O rastreamento universal da toxoplasmose, embora contando com uma literatura conflitante no que se refere ao seu benefício real, está recomendando nos três trimestres da gestação, em gestantes não imunes. Como a transmissão congênita do toxoplasma pode ocorrer quando a gestante adquire a primoinfecção durante a gestação, a sorologia contribui sobremaneira nas orientações à paciente. O acometimento do feto vai ainda depender da virulência da cepa do parasita, da resposta do sistema imunológico materno e da idade gestacional em que a mulher se encontra. A proporção de gestantes suscetíveis varia de 1 a 15%, dependendo dos seus hábitos.<sup>10-14</sup>

### **Rastreamento para rubéola (rubéola IgG e IgM)**

Reconhecida como doença benigna, assume, no entanto, maior gravidade quando acomete a gestante. A pesquisa sorológica está recomendada no primeiro trimestre como forma de orientação e rastreamento da população não vacinada. A proporção de gestantes suscetíveis gira em torno de 15%; no entanto, observa-se uma redução dessa taxa com as sucessivas campanhas de vacinação. Como não existe tratamento disponível e o rastreamento é caro, as políticas públicas estão voltadas para a prevenção por meio da vacinação de mulheres em idade fértil, principalmente aquelas triadas, já no pós-parto imediato.<sup>10-14</sup>

### Rastreamento para citomegalovírus (CMV IgG e IgM)

O citomegalovírus é um vírus da família do herpes-vírus, frequentemente encontrado em seres humanos. A infecção materna pode ser primária ou recorrente (por reativação viral), sendo a chance de infecção congênita maior nos casos de infecção primária. Quanto mais precoce a contaminação do feto, maior o risco de malformações e pior o prognóstico. Como não há imunidade nem existe tratamento efetivo disponível, não há evidências de melhora do prognóstico perinatal com o rastreamento, estando atualmente as orientações voltadas à prevenção da contaminação.<sup>10-14</sup>

### Rastreamento para sífilis (TP IgG IgM x VDRL)

O rastreamento universal da sífilis é recomendado na primeira consulta de pré-natal para toda gestante, pois o tratamento é benéfico para mãe e feto. Novas sorologias são sugeridas nos segundo e terceiro trimestres, e ainda no momento do parto ou em abortamentos. Atualmente, os testes treponêmicos (em que o próprio *Treponema pallidum* é utilizado como antígeno) são mais utilizados ante os testes não treponêmicos, como o VDRL.<sup>10-14</sup>

### Rastreamento para HIV (anti-HIV 1 e 2)

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda a realização de teste anti-HIV com aconselhamento, sempre com consentimento, para todas as gestantes na primeira consulta pré-natal. Enfatiza a necessidade de realizar pelo menos uma sorologia durante o período gestacional. A repetição da sorologia para HIV ao longo da gestação, ou na admissão para parto, deve ser sempre considerada por causa do período de janela imunológica.<sup>10-14</sup>

**Rastreamento para hepatites B e C (HBsAg, anti-HBs/anti-HCV)**

O rastreamento da hepatite B com o antígeno de superfície (HBsAg) deve ser realizado na primeira consulta de pré-natal para que intervenções pós-natais possam ser oferecidas ao recém-nascido para redução da transmissão vertical. Sugere-se a realização do teste anti-HBs com a finalidade de pesquisar imunidade ao vírus, sabendo-se que as pacientes não imunes podem ser vacinadas com segurança durante a gravidez. O exame para rastreamento da hepatite C (anti-HCV) deve ser oferecido às gestantes de risco (presidiárias, usuárias de drogas injetáveis, gestantes HIV-positivo, mulheres expostas a derivados de sangue ou submetidas a transfusão com hemoderivados, parceiras de homens HIV-positivo, mulheres com alteração da função hepática, com múltiplos parceiros ou tatuadas).<sup>10-14</sup>

**Rastreamento de diabetes gestacional (glicemia de jejum/TOTG)**

Recomenda-se o rastreamento universal do diabetes gestacional com a avaliação da glicemia de jejum na primeira consulta de pré-natal, utilizando-se de taxas  $\geq 92$  mg/dL como parâmetro para o emprego do teste de tolerância à glicose. O diagnóstico do diabetes gestacional é realizado com o uso do teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose (TOTG), sendo a glicemia dosada antes (em jejum) e depois (1 e 2 horas) da administração de sobrecarga de glicose. O teste é realizado para todas as gestantes, como rastreamento, entre 24 e 28 semanas de gestação.<sup>15</sup>

**Rastreamento de infecção urinária (parcial de urina e urocultura)**

As mudanças fisiológicas que ocorrem no trato urinário decorrentes da gravidez propiciam o desenvolvimento de infecção urinária, sendo a infecção mais frequente nesse período. A redução do peristaltismo associada à compressão extrínseca dos ureteres e a redução do tônus vesical favorecem a estase

urinária, facilitando o refluxo vesicoureteral e aumentando o risco de pielonefrite. Entre 20 e 40% das infecções do trato urinário inferior evoluem para pielonefrite. A presença de infecção urinária durante a gestação aumenta o risco de trabalho de parto e parto prematuro, amniorrexe prematura e sepse neonatal. Além da infecção urinária sintomática, destaca-se a bacteriúria assintomática, que, apesar de não causar sintomas, também aumenta o risco de pielonefrite e parto prematuro. Recomenda-se, portanto, o rastreamento da urina nos três trimestres da gestação.<sup>10-14</sup>

### **Pesquisa do estreptococo do grupo B (GBS)**

Toda gestante deve ser submetida à coleta de material cervicovaginal e retal para rastreamento da colonização por estreptococo do grupo B entre 35 e 37 semanas de gestação. As pacientes cujas culturas forem positivas devem ser tratadas com antibiótico venoso (p.ex., penicilina cristalina) durante o trabalho de parto e nos casos de rotura das membranas. Mulheres com infecção urinária por estreptococo do grupo B ou recém-nascido prévio com septicemia pelo estreptococo do grupo B também devem receber antibióticos intra-parto, sem necessidade de se submeter à coleta de material para cultura.<sup>10-14</sup>

### **Colpocitologia oncótica (CO)**

O câncer do colo uterino é a neoplasia maligna mais comum durante a gravidez. Apesar de alguns fatores reduzirem a qualidade da amostra coletada nesse período (aumento das secreções vaginais e presença de células decíduais que podem ser confundidas com atipias), a citologia cervical está validada e mostra-se efetiva e segura durante esse período, além de evitar o problema da oportunidade perdida. Sabe-se que muitas mulheres só procuram o Serviço de Saúde durante a gravidez ou quando apresentam sintomas da doença. Portanto, a gravidez pode ser a única oportunidade de se realizar

uma colpocitologia com o objetivo de prevenção do câncer do colo uterino. A taxa de lesões pré-cancerígenas detectadas durante o pré-natal está em torno de 1%, e, apesar da alta frequência, existem relativamente poucos estudos para estabelecer diretrizes baseadas em evidências.<sup>10-12</sup>

### Ultrassonografias

Não existe evidência científica que sustente a realização de ultrassonografias de rotina com melhor resultado perinatal ou benefícios para o feto. Existe, entretanto, evidência de que ultrassonografias precoces (ou seja, antes de 14 semanas de gestação) determinam de forma mais acurada a idade gestacional, o que é relevante, a fim de se evitar gestações prolongadas e o momento correto de interrupção, além de diagnosticar com precisão gestações múltiplas.<sup>13</sup> Ultrassonografias entre 11 e 14 semanas de gestação permitem a medida da translucência nuchal e de outros marcadores morfológicos de primeiro trimestre (triagem para síndromes genéticas, como a síndrome de Down), e entre 20 e 24 semanas facilitam o diagnóstico de anomalias estruturais como exame morfológico fetal.<sup>16</sup>

### Nutrição e suplementação

As pacientes devem ser orientadas a ingerir uma dieta bem balanceada e variada. As necessidades calóricas aumentam em 340 a 450 kcal por dia no segundo e no terceiro trimestres da gestação. A grande maioria dos *guidelines* recomenda que gestantes com índice de massa corporal normal ganhem de 10 a 14 kg durante a gestação. Estudos observacionais apontam que um ganho antenatal abaixo do recomendado está associado com baixo peso ao nascer e nascimentos pré-termo, e que o ganho de peso acima do recomendado está mais associado a macrosomia, parto cesáreo e sobrepeso materno pós-parto.<sup>13</sup>

No que diz respeito à suplementação, recomenda-se suplementação de ácido fólico, desde 8 semanas pré-concepção até 8 semanas gestacionais, com a finalidade de prevenção de defeitos do tubo neural. A dosagem recomendada é de 0,4 a 0,8 mg por dia.<sup>17</sup> Uma revisão sistemática publicada na Cochrane concluiu que não há evidências suficientes para aconselhar a suplementação rotineira de ferro, uma vez que, apesar de os ensaios estudados demonstrarem um aumento da hemoglobina no final da gestação e no período pós-parto, esse aumento laboratorial não foi acompanhado por efeitos benéficos para a mãe ou para o recém-nascido.<sup>13</sup> Estudos recentes sugerem benefício na complementação de ômega-3 e iodo.<sup>18,19</sup>

### **Imunização e profilaxias**

Além da imunização para a hepatite B e da imunoglobulina anti-Rh, já citadas, cabe ressaltar a realização de imunizações oportunistas de campanha, como a imunização contra o *Haemophilus influenzae* realizada no Brasil, prevenção primária baseada no risco populacional. Ressalta-se também o fato de que o Ministério da Saúde preconiza a aplicação da vacina dupla tipo adulto (dT) ou, na falta desta, a vacina com o toxoide tetânico (TT), durante a gravidez, para a proteção da gestante e a prevenção do tétano neonatal. Em 2015, voltou-se a recomendar a DTPa, associando-se a vacinação acelular contra a coqueluche, em virtude dos casos da doença em neonatos.<sup>10</sup>

### **Orientações gerais à gestante**

Aconselhamento sobre comportamentos de risco e atitudes tranquilizadoras e esclarecedoras quanto a situações rotineiras devem estar contemplados no atendimento pré-natal, como ilustrado na Tabela 2.

TABELA 2    Orientações gerais prestadas à gestante durante o pré-natal

Dúvidas frequentes	Comentário	Nível de evidência
Viagens aéreas	São em geral seguras até 4 semanas anteparto; atentar ao risco de tromboembolismo em viagens de longa duração	C
Amamentação	O leite materno é o melhor alimento para o recém-nascido. É contraindicado em pacientes HIV-positivo, dependentes químicas e usuárias de alguns medicamentos. O aconselhamento correto aumenta a taxa de sucesso da amamentação exclusiva	B
Exercício	Atividade física diária de ao menos 30 minutos é recomendada para a maioria das gestantes, tomando-se o cuidado com quedas e traumas abdominais	C
Tratamento capilar	Apesar de não haver relação com malformações fetais relatadas, estes tratamentos devem ser evitados na gestação precoce	C
Banheiras e saunas	Devem ser evitadas no primeiro trimestre da gestação, pois o aquecimento excessivo foi relacionado a defeitos do tubo neural e aumento do risco de abortamentos	B
Assistência ao parto	Todas as gestantes devem ser orientadas desde o início da gestação quanto aos sinais de trabalho de parto (contrações ritmadas, ruptura das membranas e sangramento) como fator tranquilizador na gestação	C
Medicamentos	O uso de medicamentos deve ser exclusivo sob prescrição médica em razão do risco do uso de alguns medicamentos durante o período gravídico-puerperal	C
Atividade sexual	A atividade sexual não está correlacionada a nenhum evento adverso durante a gestação, não estando contraindicada em nenhum trimestre	B
Álcool	Não existe dose segura para o uso de álcool durante a gestação, estando proscrito o seu uso por causa dos malefícios observados em alguns fetos	B

(continua)



TABELA 2 Orientações gerais prestadas à gestante durante o pré-natal (continuação)

Dúvidas frequentes	Comentário	Nível de evidência
Drogas ilícitas	Todas as gestantes devem ser orientadas quanto ao risco de exposição a estes agentes durante a gestação, sendo indicado internamento para tratamento das adictas	C
Tabagismo	Aconselhamento e tratamento com a finalidade de cessar o tabagismo estão recomendados pela associação do tabaco com o baixo peso ao nascer e restrição de crescimento intrauterino	A
Atividade laboral	A atividade laboral não estará contraindicada desde que não exponha a gestante a risco, como agentes contaminantes e atividade exaustiva	B

Conclusão

A assistência pré-natal é um campo da Medicina Preventiva que analisa a mulher em um período especial de sua vida, repleto de ansiedades, temores, angústias, expectativas e incertezas, e não pode ser avaliada somente por dosagens laboratoriais ou por exames de imagens. A evolução da gestação mimetiza manifestações clínicas de doenças, na decorrência das adaptações gravídicas do organismo materno. Hoje em dia, o desenvolvimento do conceito pode ser acompanhado de forma mais evidente e esclarecida, tornando a assistência pré-natal um período de contínua avaliação das manifestações clínicas, entre as quais a emoção também está presente em cada momento.

Considerações finais

A Tabela 3 resume o plano de assistência pré-natal aos olhos da Medicina baseada em evidências, a fim de atenuar a variabilidade de conduta clínica e garantir um atendimento mais qualificado à paciente.

TABELA 3 Plano de assistência pré-natal baseado em evidências

Evento	Consulta 1 < 8 semanas	Consulta 2 8 a 12 semanas	Consulta 3 12 a 16 semanas	Consulta 4 16 a 20 semanas	Consulta 5 20 a 24 semanas
Rastreamento	Avaliação de risco Anamnese Exame físico/CO Peso/altura Pressão arterial Hemograma Tipagem sanguínea TSH Toxo IgG/IgM RUB IgG/IgM CMV IgG/IgM Sífilis Anti-HIV 1 e 2 Hepatites B e C Glicemia de jejum Exames de urina US	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF Coombs indireto em gestantes Rh-negativo US (translucência nucal)	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF Coombs indireto em gestantes Rh- negativo	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF Coombs indireto em gestantes Rh- negativo	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF Coombs indireto em gestantes Rh-negativo US (morfológica)
Aconselhamento, educação e condutas	Orientações gerais à gestante	Orientações gerais à gestante	Orientações gerais à gestante	Orientações gerais à gestante	Orientações gerais à gestante
Imunização e profilaxias	Ácido fólico Ômega-3 Iodo	Ômega-3 Iodo dT Hepatite B	Ômega-3 Iodo	Ômega-3 Iodo dT Hepatite B	Ômega-3 Iodo

(continua)

**TABELA 3** Plano de assistência pré-natal baseado em evidências (continuação)

Evento	Consulta 6 24 a 28 semanas	Consulta 7 28 a 32 semanas	Consulta 8 32 a 34 semanas	Consulta 9 34 a 36 semanas	Consulta 10 ou mais 36 semanas ou mais
Rastreamento	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF Hemograma TSH Toxo IgG IgM Sífilis TOTG Exames de urina	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF Hemograma TSH Toxo IgG IgM Sífilis Anti-HIV 1 e 2 Exames de urina	Anamnese dirigida Peso/altura Pressão arterial Avaliação de edema Palpação de abdome Altura uterina BCF Toque vaginal S/N Pesquisa GBS
Aconselhamento, educação e condutas	Orientações gerais à gestante	Orientações gerais à gestante	Orientações gerais à gestante	Orientações gerais à gestante	Orientações gerais à gestante
Imunização e profilaxias	Ômega-3 Iodo Anti-Rh	Ômega-3 Iodo	Ômega-3 Iodo dTpa Hepatite B	Ômega-3 Iodo	Ômega-3 Iodo

BCF: batimentos cardíacos fetais; TSH: hormônio estimulador da tireoide; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; GBS: estreptococo do grupo B;  
US: ultrassonografia; CO: colpocitologia oncótica.

## Referências bibliográficas

1. Serruya SJ, Cecatti JG, Do Lago TDG. O Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento do Ministério da Saúde no Brasil: resultados Iniciais. *Cad Saúde Pública* 2004; 20(5):1281-9.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Programa de humanização do parto, humanização no pré-natal e nascimento. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2002.
3. Serruya SJ, Cecatti JG, Do Lago TDG. Avaliação preliminar do Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26(7):517-25.
4. Akkerman D, Cleland L, Croft G, Eskudien K, Heim C, Levine A et al. ICSI – Institute for Clinical Systems Improvement. Routine Prenatal Care. Updated July 2012.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual técnico. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005.
6. Estado de São Paulo. Secretaria da Saúde. Coordenadoria de Planejamento em Saúde. Assessoria Técnica em Saúde da Mulher. Atenção à gestante e à puérpera no SUS – SP: manual técnico do pré-natal e puerpério (organizado por Karina Calife, Tania Lago, Carmen Lavras). São Paulo: SES/SP, 2010.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, n° 32). Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
8. Do Rio SMP, Bacha CA. Assistência pré-natal. In: Do Rio SMP, Bacha CA (eds.). SOGIMIG – Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia de Minas Gerais. Ginecologia e Obstetrícia: manual para concursos. 3.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 455-67.
9. Zolotor AJ, Carlough MC. Update on prenatal care. *Am Fam Physician* 2014; 89(3):199-208.
10. Febrasgo – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Assistência Pré-natal. Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2006.
11. Amorim MMR, Melo ASO. Avaliação dos exames de rotina no pré-natal – Parte 1. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31(3):148-55.
12. Amorim MMR, Melo ASO. Avaliação dos exames de rotina no pré-natal – Parte 2. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31(7):367-74.

13. Kirkham C, Harris S, Grzybowski S. Evidence-based prenatal care: Part I – General prenatal care and counseling issues. *Am Fam Physician* 2005; 71:1307-16, 1321-2.
14. Kirkham C, Harris S, Grzybowski S. Evidence-based prenatal care: Part II – Third-trimester care and prevention of infectious diseases. *Am Fam Physician* 2005; 71:1555-60, 1561-2.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5.ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
16. Febrasgo – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria. *Manual de assistência pré-natal*. 2.ed. São Paulo: Febrasgo, 2014.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. *Assistência pré-natal: Manual técnico* (equipe de elaboração: Janine Schirmer et al.). 3.ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2000.
18. Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV. Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(4):162-9.
19. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10):1081-125.

# 44 O aborto na legislação brasileira

MARCELO MARQUARDT

JORGE RUFINO RIBAS TIMI

O aborto é um tema que gera discussão em todas as sociedades, sendo umas mais permissivas e outras mais restritivas. No meio médico, isso não é diferente. Portanto, o médico deve se guiar pelo Código de Ética Médica (CEM).

O CEM aborda o assunto em seus arts. 14, 15, 30, que dizem ser vedados ao médico:

Art. 14. Praticar ou indicar atos médicos desnecessários ou proibidos pela legislação vigente no País.

Art. 15. Descumprir legislação específica nos casos de transplantes de órgãos ou de tecidos, esterilização, fecundação artificial, abortamento, manipulação ou terapia genética.

Art. 30. Usar da profissão para corromper costumes, cometer ou favorecer crime.<sup>1</sup>

Por isso, o médico necessita conhecer a legislação vigente na questão do aborto no Brasil.

As leis existem para regular a vida em sociedade, em geral do indivíduo para com a sociedade e desta para com aquele, e ainda de indivíduos para com outros. Em raras e questionáveis vezes, a legislação avança na liberdade individual, regulando condutas individuais, mesmo quando elas não possuem relação com outrem, como a proibição de uso de substâncias entorpecentes.

No que tange ao aborto, a filosofia jurídica pode dividir entendimentos entre ser a sua proibição uma afronta à liberdade individual da mulher e, de outro lado, uma proteção à vida daqueles que ainda não nasceram. Encontrase na sociedade todo tipo de posição em relação ao aborto, cada qual baseado em suas convicções de certo e errado.

O Código Penal Brasileiro (Decreto-lei n. 2.848, de 7 de dezembro de 1940) trata como fato típico, ou seja, como crime, o aborto provocado pela gestante ou por terceiro, contemplando algumas exceções.<sup>2</sup>

O interessante é que até o século XVIII, o aborto, em geral, era tido como um fato no qual a sociedade não possuía qualquer intervenção, com exceção de algumas civilizações que previram requisitos para sua realização. Cabia tão somente à mulher a decisão sobre a continuidade da gestação, cujos métodos de interrupção se mostravam rudimentares. Curiosamente, as proibições ao aborto na Antiguidade ocorreram somente em razão da propriedade do pai sobre o herdeiro, a exemplo de Roma. Como hoje, não houve na Antiguidade um consenso sobre o aborto; entretanto, a organização social ainda não desenvolvida acabava por não absorver toda a demanda normativa.

A discussão sobre o aborto teve nova importância com a evolução da ciência e dos conhecimentos médicos, quando então a sociedade passou a dominar as questões de reprodução. As soluções antigas, como a proposta por Tomás de Aquino de que a vida iniciava 60 dias após a concepção ou

outras de que a vida começava quando a mãe sentia os movimentos do feto, ficaram ultrapassadas, trazendo nova discussão sobre o início da vida e sua interrupção intraútero.

A religião católica posicionou-se formalmente contra o aborto em 1869, quando o papa Pio IV declarou todos os abortos como assassinatos. A posição ocorreu após uma campanha criada por médicos do século XIX de que “a vida começa no momento da concepção”. Ainda assim, prevaleceu o entendimento da existência de diferenciação entre o homicídio e o aborto.

Muitos países proibiram o aborto. Alguns, entretanto, depois de um amadurecimento da discussão, iniciaram um processo reverso com a liberação do aborto, a começar pela União Soviética em 1920. Atualmente muitos países têm o aborto liberado, com algumas condições, geralmente restrições quanto ao tempo de gestação. Assim, França, Inglaterra, Itália, Japão, Holanda, Hungria, Canadá, entre outros têm o aborto liberado, cada qual com suas condições. Entre os países onde o aborto é proibido, estão o Brasil, Chile, Paraguai, Venezuela, Colômbia, Nigéria, Somália, Irã, etc.

Em relação à história jurídica do aborto no Brasil, a posição legal proibitiva deriva da influência da Igreja Católica no contexto social brasileiro. De qualquer modo, a figura do aborto sofreu modificações no curso legislativo. No Código Penal do Império de 1830, já havia a tipificação penal para o aborto provocado por terceiro, e a pena para o aborto sem o consentimento da gestante era o dobro daquela prevista para o aborto com o consentimento. É interessante notar que em seu art. 199 nada referia ao aborto provocado pela própria gestante, de modo que esse fato não configurava, então, crime. O art. 200 do referido Código também punia o fornecimento de meios abortivos.

Essa situação é similar ao que ocorre com a eutanásia atualmente no Brasil. Se um doente sozinho tenta a eutanásia por qualquer de suas formas, não poderá ser punido porque não há na legislação o crime de suicídio (que,



por razões óbvias, somente permitiria punição por tentativa). De outro lado, uma pessoa que pratica a eutanásia em outrem está cometendo o crime de homicídio doloso. Já aquele que auxilia de qualquer modo o doente ao suicídio pratica o crime do art. 122 do Código Penal, que trata do induzimento, instigação ou auxílio ao suicídio.

Em 1890, a legislação brasileira, com o advento do Código Penal, em seu art. 301, previu o aborto provocado pela própria gestante como fato criminoso. Havia situação atenuante, caso o aborto ocorresse para ocultar desonra. No mesmo Código, foi mantida a pena para aborto provocado por terceiro, dividindo-se em com ou sem expulsão do feto, e, caso ocorresse o óbito materno, a pena era aumentada.

Passados mais 50 anos, o presidente Getúlio Vargas decretou um novo Código Penal por meio do Decreto-lei n. 2.848/1940, que, com sucessivas alterações legislativas, está vigente até os dias atuais. No que tange à redação referente ao crime de aborto, o Código Penal permanece inalterado desde a sua criação.

Inicialmente é importante trazer à baila os dispositivos constitucionais que possam nortear a matéria. A atual Constituição Federal<sup>3</sup> foi aprovada em 1988 e entrou em vigor no ano de 1989. Com a evolução histórica das declarações de direitos, em especial aquelas em vigor, a Constituição Federal sofreu influência da Declaração Americana dos Direitos e Deveres do Homem de 1948, chamada de “Pacto de Bogotá”, e da Convenção Americana dos Direitos Humanos de 1969, o “Pacto de San José de Costa Rica”. Disso decorreu o fato de que o bem jurídico maior protegido pela Constituição Federal de 1988 é indiscutivelmente o direito à vida. O professor José Afonso da Silva esclareceu sobre o assunto:

A vida humana que é o objeto do direito assegurado no art. 5º, *caput*, integra-se de elementos materiais (físicos e psíquicos) e imateriais (espiri-

tuais). A “vida é a intimidade conosco mesmo, saber-se e dar-se conta de si mesmo, um assistir a si mesmo e um tomar posição de si mesmo”. Por isso é que ela constitui a fonte primária de todos os outros bens jurídicos.<sup>4</sup>

Esclarece adiante que o direito se estende à integridade física:

Agredir o corpo humano é um modo de agredir a vida, pois esta se realiza naquele. A integridade fisicocorporal constitui, por isso, um bem vital e revela um direito fundamental do indivíduo.<sup>4</sup>

Não há dúvida de que o aspecto central da organização social é o bem-estar do homem. Por isso, a pessoa humana constitui a importância principal de um sistema, mesmo quando analisado sob o contexto social – o bem-estar da maioria.

A Constituição Federal põe a salvo a vida da pessoa humana, não havendo disposição sobre outros tipos de vida. No que se refere ao direito à vida do feto, o texto constitucional não o aborda diretamente. Vale a lembrança histórica, para a análise teleológica da questão, apresentada por José Antonio da Silva:

Aborto – É outro tema controvertido, que a Constituição não enfrentou diretamente. Houve três tendências no seio da Constituinte. Uma queria assegurar o direito à vida, desde a concepção, o que importava em proibir o aborto. Outra previa que a condição de sujeito de direito se adquiria pelo nascimento com vida sendo que a vida intrauterina, inseparável do corpo que a concebesse ou a recebesse, é responsabilidade da mulher, o que possibilitava o aborto. A terceira entendia que a Constituição não deveria tomar partido na disputa, nem vedando nem admitindo.<sup>4</sup>

O texto da Constituição foi assim aprovado:

Art. 5º. Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes: (...)³

A Constituição distribui o direito aos brasileiros e estrangeiros residentes no país, sem qualquer menção aos nascituros, o que dá a entender que o direito à vida, garantido pela Carta, é conferido à pessoa humana, ou seja, aquela já nascida, embora haja divergência de entendimentos na doutrina jurídica.

Considerando que a Constituição Federal nada dispõe acerca do aborto, do início da vida e da extensão de seu direito, o tema ficou aberto para enfrentamento na legislação infraconstitucional, especialmente a legislação penal.

Então, diante do texto constitucional, a regra vigente no Brasil desde 1940, da proibição do aborto com exceções legais, figura plenamente válida, ou seja, a regra foi recepcionada pela Constituição Federal de 1988.

O Código Penal prevê como crime a realização do aborto em suas várias formas, tanto para a gestante como para terceiros que realizam aborto, sejam profissionais ou não. O primeiro artigo refere-se justamente à gestante que provoca aborto em si mesma – autoaborto – ou que permite que alguém o faça:

Art. 124 - Provocar aborto em si mesma ou consentir que outrem lho provoque.

Pena - detenção, de um a três anos.<sup>2</sup>

Esse artigo é tipicamente doloso, exige que a gestante provoque o aborto de maneira proposital. Se a gestante vier a causar aborto de maneira não in-

tencional, mesmo que haja algum elemento de culpa como negligência ou imprudência, esse fato não é considerado crime.

Se, apesar do ato, a morte do feto não ocorrer por motivo alheio à vontade da gestante, ainda assim será punível como aborto, na modalidade tentada, quando a pena será reduzida de 1/3 a 2/3. Outro fato interessante é que esse crime admite participação. Quem de algum modo ajudar a concretização do crime pode ser punido também. Delmanto escreve que “quem apenas auxilia a gestante, induzindo, indicando, instigando, acompanhando, pagando, etc. será copartícipe do crime do art. 124”.<sup>5</sup>

O segundo fato típico do aborto é conhecido como aborto provocado por terceiro, classificado em duas formas, uma sem o consentimento da gestante, outra com o seu consentimento, conforme se transcreve:

Art. 125 - Provocar aborto, sem o consentimento da gestante:

Pena - reclusão, de três a dez anos.

Art. 126 - Provocar aborto com o consentimento da gestante:

Pena - reclusão, de um a quatro anos.

Parágrafo único. Aplica-se a pena do artigo anterior, se a gestante não é maior de quatorze anos, ou é alienada ou débil mental, ou se o consentimento é obtido mediante fraude, grave ameaça ou violência.<sup>2</sup>

A primeira hipótese é o aborto provocado sem o consentimento da gestante, como por alguma substância abortiva em sua alimentação ou quando o profissional de saúde proceder ao aborto alegando ser outro procedimento ou com a gestante sedada ou imobilizada.

A segunda ocorre quando a gestante concorda com que o agente efetue algum ato com finalidade abortiva. Em ambos os casos, não se exige que o agente seja profissional da saúde, podendo ser qualquer pessoa, médico, en-

fermeiro, curandeiro, religioso ou qualquer pessoa que realize o aborto ou sua tentativa por qualquer método eficaz.

O consentimento livre da gestante é necessário para que o crime de aborto provocado por terceiro seja considerado aquele previsto no art. 126, e a autorização dada por qualquer outro, ainda que responsável pela gestante, não tem validade para essa classificação. O parágrafo único dispõe que o consentimento de menor de 14 (quatorze) anos, com doença que comprometa a compreensão ou obtida mediante fraude, ameaça ou violência, não terá validade, de modo que se considerará a pena do art. 125, ou seja, como se não houvesse consentimento.

No caso de abortos praticados em clínicas clandestinas, todos os envolvidos são coautores ou partícipes do crime, mesmo que não executem o aborto propriamente dito.

Em ambos os casos, pode haver qualificadora, uma situação de agravamento do fato e da pena, quais sejam: a lesão grave da gestante ou seu óbito.

Art. 127 – As penas cominadas nos dois artigos anteriores são aumentadas de um terço, se, em consequência do aborto ou dos meios empregados para provocá-lo, a gestante sofre lesão corporal de natureza grave; e são duplicadas, se, por qualquer dessas causas, lhe sobrevém a morte.<sup>2</sup>

Assim, a morte da gestante durante algum ato abortivo não é considerada homicídio culposo, que teria uma pena menor, mas, sim, aborto qualificado pelo óbito da gestante com a pena duplicada.

Também não existe, no caso de aborto provocado por terceiro, o aborto culposo. Isso porque não há previsão desse fato como crime na lei. Esse fato é atípico e, portanto, não é punível na esfera criminal. Entretanto, um aborto provocado por negligência, imprudência ou imperícia pode certamente

ter consequências éticas, caso o agente seja profissional de saúde, e cíveis, quando a família requerer indenização pelo fato.

O Código Penal excetua expressamente dois casos de aborto, o aborto necessário e o aborto sentimental, cada qual com suas características:

Art. 128 - Não se pune o aborto praticado por médico

Aborto necessário

I - se não há outro meio de salvar a vida da gestante;

Aborto no caso de gravidez resultante de estupro

II - se a gravidez resulta de estupro e o aborto é precedido de consentimento da gestante ou, quando incapaz, de seu representante legal.<sup>2</sup>

Ao dispor que os abortos não são puníveis nesses casos, a Lei entende que há elementos que o tornam lícitos e, em decorrência, juridicamente aceitos. Segundo Celso Delmanto, a Lei retira a antijuridicidade (elemento injusto) do fato, tal qual um corte inerente ao procedimento cirúrgico que não deixa de ser uma lesão, mas é uma lesão lícita.<sup>5</sup>

Isso também não quer dizer que o aborto seja obrigatório nesses casos, mas tão somente que a sua ocorrência é aceita como um ato legítimo, albergado pela lei. Além das hipóteses legais, o aborto terapêutico, no caso de feto portador de anencefalia, também é considerado legal em razão da decisão judicial proferida pelo Supremo Tribunal Federal na Arguição de Descumprimento do Preceito Fundamental n. 54.<sup>6</sup>

### **Aborto necessário**

O aborto necessário, ou terapêutico, ocorre nos casos em que há risco de vida para a gestante. A exceção sopesa dois bens jurídicos relevantes, a vida da mãe e a vida do conceito, e a princípio se põe em guarda a vida da mãe.

A gestante é pessoa humana, nascida e portadora de todos os direitos a ela atribuídos, enquanto o feto constitui apenas uma expectativa no campo jurídico. Ademais, pode-se pensar que a gestante poderá ter nova gestação ou terá que cuidar de sua família já existente, assim o bem jurídico relevante é aquele já existente no momento, qual seja, a vida da gestante.

Outro viés importante é a possibilidade de a própria gestante, juntamente com sua família e seu médico, avaliar a questão. E assim o direito não estaria a valorizar mais a vida da gestante, mas simplesmente admitindo que não é exigível a ela arriscar sua própria vida. Nessa linha confere a sua faculdade em defender sua própria vida.

No mesmo sentido, o Direito Penal possui regra geral de exclusão de ilicitude, o estado de necessidade, que estabelece a inexistência de crime nos atos de pessoa com o intuito de salvar-se. Interessante é que a excludente geral poderia ser utilizada no caso do aborto necessário, mas o legislador preferiu que a sua possibilidade fosse expressamente estipulada, evitando interpretações, especialmente na situação do aborto, sempre sujeita a polêmica.

As condições de autorização do aborto terapêutico são que a gestante corra perigo de vida e que não haja outra alternativa segura de tratamento senão o encerramento da gestação. A lei não dispõe sobre qualquer procedimento prévio necessário para a sua realização. Portanto, caberá à equipe médica realizar a avaliação incontroversa de que a gravidez traz grave risco de vida à gestante, fazer a indicação do aborto e assim proceder.

Caso o risco de morte não seja iminente e haja tempo para consultar a gestante, o médico deve fazê-lo como em qualquer outro procedimento, devendo ser respeitada a vontade da gestante. Já na hipótese de risco imediato, não havendo a possibilidade de consulta, o médico poderá proceder à interrupção da gravidez independentemente de qualquer consentimento, con-

forme disposição geral do Código Penal, que autoriza a prática médica em situações de atuação imediata:

Art. 146 – Constranger alguém, mediante violência ou grave ameaça, ou depois de lhe haver reduzido, por qualquer outro meio, a capacidade de resistência, a não fazer o que a lei permite, ou a fazer o que ela não manda:  
Pena – detenção, de três meses a um ano, ou multa.

Aumento de pena

§ 1º – As penas aplicam-se cumulativamente e em dobro, quando, para a execução do crime, se reúnem mais de três pessoas, ou há emprego de armas.

§ 2º – Além das penas cominadas, aplicam-se as correspondentes à violência.

§ 3º – Não se compreendem na disposição deste artigo:

I – a intervenção médica ou cirúrgica, sem o consentimento do paciente ou de seu representante legal, se justificada por iminente perigo de vida;

II – a coação exercida para impedir suicídio.<sup>2</sup>

Portanto, seja a paciente atendida no âmbito privado ou público, a avaliação de sua equipe médica quanto ao risco de morte mostra-se suficiente para a realização do aborto independentemente de qualquer outro requisito.

### **Aborto em caso de violência sexual**

A segunda hipótese legal do aborto permitido reside nos casos em que a gravidez resulta de estupro ou outra violência sexual. Por isso, esse tipo de aborto é também chamado de aborto sentimental. A lei visa a preservar a saúde psicológica da mãe. De fato, não é difícil imaginar as consequências nefastas



de uma gestação oriunda de crime sexual. Em que pese as posições em contrário a esse tipo de aborto, em sua grande maioria baseadas em convicções religiosas, obrigar uma mulher a gerar um filho decorrente de estupro pode ser considerado a continuidade do crime, ou melhor, de seu efeito direto, do sofrimento inefável da vítima. Não poderia mesmo a sociedade racional impedir a interrupção dos efeitos desse crime bárbaro.

Nessa hipótese de interrupção, a lei é clara ao exigir o consentimento expresso da gestante para a sua realização. Ao contrário do aborto necessário, que poucas dúvidas geram sobre o seu procedimento, no caso do aborto decorrente de estupro a situação mostra-se mais complexa, pois sempre surge a dúvida sobre se a gravidez decorreu mesmo de estupro no sentido de ser verdadeira a alegação da gestante, se a violência realmente ocorreu ou se a concepção coincide com a violência ou é anterior ou posterior. De fato, os questionamentos são absolutamente pertinentes.

Em análise fria, poder-se-ia exigir que a violência fosse noticiada a autoridade policial para que se presumisse verdadeiro o fato. Ocorre que os crimes sexuais afetam tão profundamente suas vítimas que o Estado e o sistema legal não exigem o registro desse tipo de violência. A ausência dessa exigência visa a preservar a intimidade da vítima, já tão violada. Não raro as vítimas não querem comparecer à autoridade policial, serem submetidas a questionamentos e exames de corpo de delito de um fato tão doloroso e pessoal. Por questões humanísticas, não deve ser exigível que a vítima efetue a denúncia e, portanto, não seria equânime exigir o registro policial do fato para possibilitar a interrupção da gravidez decorrente de estupro.

A lei não estabeleceu requisitos de procedimento para autorizar o aborto, de modo que do ponto de vista normativo caberia à equipe médica avaliar se a gravidez decorria de estupro e proceder à sua interrupção. A regulamentação do aborto sentimental ocorreu no âmbito da saúde pública, para pacientes

do Sistema Único de Saúde, por meio da Portaria n. 1.508, de 1ª de setembro de 2005 do Ministério da Saúde.

No sistema público, a portaria determina que a gestante faça um relatório chamado Termo de Relato Circunstanciado, escrito, perante dois profissionais da saúde. A segunda fase se dá com atendimento médico que originará um Parecer Técnico após consulta e exames complementares. A paciente será avaliada por equipe multiprofissional composta por obstetra, anestesista, enfermeiro, assistente social e/ou psicólogo. A equipe multiprofissional também emitirá parecer.

Em seguida, a gestante, ou, sendo menor, o seu responsável, assinará um Termo de Responsabilidade pelas suas declarações de ter sofrido violência e, por fim, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido contendo informações e a concordância da gestante para o aborto. Todos os documentos possuem modelo nos anexos do Parecer.

Sem dúvida que sempre haverá a possibilidade de fraude, mas o direito não deve deixar de existir pela simples possibilidade de fraude, o que, aliás, pode ocorrer em todos os campos da cidadania. O fato inverídico poderia existir mesmo se exigisse o registro policial do crime. O direito regula-se pela boa-fé, e a má-fé não deve ser presumida, mas, sim, evitada e punida no caso concreto.

Apesar de não haver protocolo nos atendimentos privados e no sistema de saúde suplementar, nada impede a utilização do protocolo do sistema público, ainda que não exigível, até para proteger o profissional médico de eventuais questionamentos sobre o aborto realizado.

Outra questão importante é que o médico que não concordar com o aborto não está obrigado a fazê-lo, podendo negar o procedimento. Essa é a garantia constitucional dita escusa de consciência, inserida no art. 5º:

VIII – ninguém será privado de direitos por motivo de crença religiosa ou de convicção filosófica ou política, salvo se as invocar para eximir-se de obrigação legal a todos imposta e recusar-se a cumprir prestação alternativa, fixada em lei;<sup>3</sup>

Não pode a lei, salvo no caso de risco de morte imediato para mãe, exigir por qualquer forma, que o médico pratique o aborto contrário à sua convicção.

Também o Código de Ética Médica, no art. IX, diz ser direito do médico:

IX - Recusar-se a realizar atos médicos que, embora permitidos por lei, sejam contrários aos ditames de sua consciência.<sup>1</sup>

Nessa situação, cabe ao diretor técnico da instituição encontrar, entre os médicos do corpo clínico, um que possa realizar o procedimento sem se sentir incluso no preceito do artigo citado.

Portanto, o aborto em caso de estupro não é considerado crime, nem para a gestante, nem para o médico, nem para qualquer pessoa que participe, sendo dispensável a comunicação da violência à autoridade policial, o processo penal ou a sentença condenatória. Também não é exigida qualquer intervenção judicial para autorizar o procedimento. Basta a convicção médica, ainda que diligente, e, no caso do âmbito público, a observância dos requisitos já mencionados.

### **Aborto de anencéfalo**

O caso de anencefalia é a outra situação prevista pelo Código Penal em que o aborto é aceito, e que ganhou corpo a partir da evolução da tecnologia e dos meios diagnósticos médicos.

Esse tipo de deformidade é considerado incompatível com a vida; o feto pode viver apenas algumas horas após o parto e não possui sistema nervoso

desenvolvido. Com os diagnósticos de anencefalia mais comuns, ainda que sejam raros, iniciou-se uma busca de autorizações judiciais para a interrupção da gravidez. Durante vários anos, gestantes que receberam o diagnóstico de anencefalia intentavam ações judiciais para possibilitar a interrupção da gravidez. Essa situação mostrava-se tormentosa para todos os envolvidos, em especial porque a decisão necessitava de rapidez, por motivos óbvios, e a autorização dependia da convicção de cada juiz que decidisse a causa.

Foi então que a Confederação Nacional dos Trabalhadores da Saúde apresentou, no STF, um procedimento judicial de controle de constitucionalidade chamado Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental, que recebeu o n. 54 e foi relatado pelo Ministro Marco Aurélio de Mello.

A ação teve como objetivo obter do STF um pronunciamento geral que tivesse efeito para toda a população e entidades públicas, sobre a inconstitucionalidade de se considerar o aborto de feto anencéfalo como fato criminoso.

A questão, deveras importante, foi levada a debate popular por meio de audiências públicas com voz de várias entidades a favor e contra o aborto no caso discutido. A situação acabou julgada procedente, quando a corte entendeu ser inconstitucional considerar-se crime o aborto de anencéfalo.

Os julgamentos e votos proferidos constituem-se de argumentos jurídicos profundos que não se pretende repetir. Três aspectos, entretanto, mostraram-se relevantes no julgamento. Os ministros partiram do princípio de que o estado é laico e, portanto, nenhuma convicção religiosa deveria ser considerada no julgamento, até porque seus efeitos recaem sobre todos, inclusive aqueles que não possuem qualquer religião. Considerando ainda que o aborto não é obrigatório, muito pelo contrário, apenas uma faculdade da gestante que se depara com a triste situação de gestar um filho que não possui qualquer chance de vida, cada qual poderá observar seus preceitos religiosos em sua decisão.

Entenderam os ministros, salvo dois votos contrários, que por não ter qualquer condição de vida do feto, a interrupção da gravidez seria uma mera antecipação do fato futuro, parto e óbito, fazendo com que o fato não fosse penalmente relevante. Ou seja, se o feto não tem condições de vida fora do útero materno e tampouco possui formação neurológica compatível com consciência, a interrupção da gravidez não altera a incompatibilidade com a vida e, talvez, nem aborto se possa considerar.

Juntamente com a inviabilidade da vida, os julgadores entenderam que não seria aceitável obrigar a gestante a passar por todo o período da gestação, com todas as suas peculiaridades, sabendo que o filho não sobreviveria. Então, o abalo psicológico da mãe e até mesmo dos outros membros da família em vivenciar uma gestação que culmina em óbito é bastante aparente e chocante. Não permitir o aborto seria exigir de uma mãe que convivesse com a morte do feto por nove meses, todos os dias. Do ponto de vista humanitário, não se pode exigir de uma pessoa tal sacrifício. Consideraram, então, que se é aceitável o aborto em caso de gravidez resultante de violência para salvaguardar a saúde psicológica da mãe, o mesmo raciocínio vale para o feto anencéfalo, já que a mãe também sofre abalo psicológico importante.

Pelo julgamento da ADPF n. 54, o aborto nos casos de anencefalia não pode ser considerado fato criminoso, juntando-se às duas exceções previstas no Código Penal. Pelo efeito geral do julgado, para o procedimento, fica dispensada qualquer autorização judicial ou administrativa. O julgamento, na sua ementa, dispõe:

Estado. Laicidade. O Brasil é uma república laica, surgindo absolutamente neutro quanto às religiões. Considerações:

Feto anencéfalo. Interrupção da gravidez. Mulher. Liberdade sexual e reprodutiva. Saúde. Dignidade. Autodeterminação. Direitos fundamen-

tais. Crime. Inexistência. Mostra-se inconstitucional interpretação de a interrupção da gravidez de feto anencéfalo ser conduta tipificada nos arts. 124, 126 e 128, incisos I e II, do Código Penal.<sup>6</sup>

Durante o julgamento, decidiu-se que a decisão não iria abordar qualquer formalidade anterior para a verificação da anencefalia de modo que, tal qual no caso de risco de morte para a gestante, sua verificação e confirmação são atribuições da equipe médica que assiste a paciente.

Fato importante que permeou a discussão diz respeito à evolução da medicina e da tecnologia, que não se poderia prever ao tempo em que o Código Penal foi decretado, em 1940. E, assim, o legislador daquela época não previu a hipótese de diagnóstico de anencefalia ou qualquer outra deformidade incompatível com a vida.

Um novo projeto de Código Penal está sendo discutido no Senado Federal, sob o n. 236/2012, em cuja redação há previsão expressa de excludente nos casos de anencefalia e outras deformidades incompatíveis com a vida, conforme o texto a seguir:

III – se comprovada a anencefalia ou se o feto padecer de graves e incuráveis anomalias que inviabilizem a vida extrauterina, em ambos os casos atestado por dois médicos.<sup>7</sup>

Caso venha a ser aprovado o novo Código Penal, com esse texto, a questão passa a ser regulada por lei, extensiva a outras anomalias. O julgado do STF não é extensivo a outras deformidades, que, caso ocorram, são passíveis de autorização judicial a critério do magistrado sentenciante.

Também nesse caso é permitida a recusa do médico pelos mesmos motivos do item anterior.

Ressalte-se que a legislação brasileira não admite o aborto eugênico, e a existência de doenças, síndromes ou deformidades compatíveis com a vida não constituem fato suficiente para o aborto legal.

Em linhas gerais, a legislação brasileira não admite o aborto, salvo em casos excepcionais.

### Referências bibliográficas

1. Código de Ética Médica. Resolução do Conselho Federal de Medicina n. 1931, de 17 de setembro de 2009.
2. Código Penal Brasileiro. Decreto-lei n. 2.848, de 07 de dezembro de 1940.
3. Constituição da República Federativa do Brasil, de 05 de outubro de 1988.
4. Silva JA. Curso de Direito Constitucional Positivo. 29.ed. São Paulo: Malheiros. 2007.
5. Delmanto C, Delmanto R, Delmanto Jr R, Delmanto FMA (eds.). Código Penal comentado. 6.ed. Rio de Janeiro: Renovar, 2002.
6. STJ, julgamento da ADPF nº 54. Disponível em: <http://redir.stf.jus.br/paginadorpub/paginador.jsp?docTP=TP&docID=3707334>; acessado em 21 de outubro de 2015.
7. Congresso Nacional, Projeto de Lei do Senado (PLS) nº 236 de 2012 (Novo Código Penal). Disponível em: <http://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/106404>; acessado em 21 de outubro de 2015.

### Leitura complementar

1. Lei dos Planos de Saúde. Lei n. 9.656, de 03 de junho de 1998.
2. Tlmi JRR, Mercer PG, Marquardt M. A influência do Direito no exercício da medicina. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.
3. Noronha EM. Direito Penal. v.1. 31.ed. São Paulo: Saraiva, 1995.

# 45 Aspectos éticos e legais em reprodução humana

JORGE RUFINO RIBAS TIMI

MARCELO MARQUARDT

O planejamento familiar é uma preocupação das mulheres desde épocas remotas, intensificando-se com sua educação e participação no mercado de trabalho. A partir das últimas décadas do século XX, as técnicas de reprodução assistida trouxeram a esperança de gravidez para aquelas que não podiam gerar por meios naturais. Em comum, ambas as questões apresentam situações éticas e legais que necessitam ser conhecidas e, por consequência, respeitadas. Para tanto, o médico deve estar atento aos preceitos do Código de Ética Médica (CEM)<sup>1</sup> e à legislação do país.

Em relação ao planejamento familiar, o CEM aborda a questão nos arts. 14, 15, 22 e 42. O art. 14 do CEM diz ser vedado ao médico: praticar ou indicar atos médicos desnecessários ou proibidos pela legislação vigente no país. O art. 15 diz ser vedado ao médico: descumprir legislação específica nos casos de transplantes de órgãos ou de tecidos, esterilização, fecundação artificial, abortamento, manipulação ou terapia genética. Portanto, os arts. 14 e 15 re-  
metem à necessidade de o médico conhecer a legislação brasileira sobre o



tema. Ainda, o médico deve respeitar os preceitos dos arts. 22 e 42 do CEM, que dizem ser vedado ao médico:

Art. 22. Deixar de obter consentimento do paciente ou de seu representante legal após esclarecê-lo sobre o procedimento a ser realizado, salvo em caso de risco iminente de morte.

Art. 42. Desrespeitar o direito do paciente de decidir livremente sobre método contraceptivo, devendo sempre esclarecê-lo sobre indicação, segurança, reversibilidade e risco de cada método.<sup>1</sup>

Qualquer procedimento médico exige que o paciente, após ser esclarecido, dê o consentimento para a sua realização. Nos casos de método contraceptivo, a paciente deve ser esclarecida sobre todas as circunstâncias de cada opção, cabendo à paciente a decisão final de qual método ser utilizado.

O planejamento familiar no Brasil está expresso na Lei n. 9.263, de 12 de janeiro de 1996.<sup>2</sup> É importante conhecer os arts. 9º a 21 da Lei: os arts. 9º a 14 abordam as situações de permissibilidade de esterilização cirúrgica, e os arts. 15 a 21 tipificam as diversas situações penais e suas respectivas penas. O art. 9º mostra as condições gerais para a realização de uma laqueadura, estando alinhado com os arts. 22 e 42 do CEM:

Art. 9º Para o exercício do direito ao planejamento familiar, serão oferecidos todos os métodos e técnicas de concepção e contracepção cientificamente aceitos e que não coloquem em risco a vida e a saúde das pessoas, garantida a liberdade de opção.

Parágrafo único. A prescrição a que se refere o *caput* só poderá ocorrer mediante avaliação e acompanhamento clínico e com informação sobre os seus riscos, vantagens, desvantagens e eficácia.<sup>2</sup>

O art. 10 define, de forma clara, as condições em que podem ocorrer uma laqueadura:

Art. 10. Somente é permitida a esterilização voluntária nas seguintes situações:

I - em homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de vinte e cinco anos de idade ou, pelo menos, com dois filhos vivos, desde que observado o prazo mínimo de sessenta dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico, período no qual será propiciado à pessoa interessada acesso a serviço de regulação da fecundidade, incluindo aconselhamento por equipe multidisciplinar, visando a desencorajar a esterilização precoce;

II - risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro concepto, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos.

§ 1º É condição para que se realize a esterilização o registro de expressa manifestação da vontade em documento escrito e firmado, após a informação a respeito dos riscos da cirurgia, possíveis efeitos colaterais, dificuldades de sua reversão e opções de contracepção reversíveis existentes.

§ 2º É vedada a esterilização cirúrgica em mulher durante os períodos de parto ou aborto, exceto nos casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores.

§ 3º Não será considerada a manifestação de vontade, na forma do § 1º, expressa durante ocorrência de alterações na capacidade de discernimento por influência de álcool, drogas, estados emocionais alterados ou incapacidade mental temporária ou permanente.

§ 4º A esterilização cirúrgica como método contraceptivo somente será executada através da laqueadura tubária, vasectomia ou de outro método cientificamente aceito, sendo vedada através da histerectomia e ooforectomia.

§ 5º Na vigência de sociedade conjugal, a esterilização depende do consentimento expresso de ambos os cônjuges.

§ 6º A esterilização cirúrgica em pessoas absolutamente incapazes somente poderá ocorrer mediante autorização judicial, regulamentada na forma da Lei.<sup>2</sup>

Portanto, a laqueadura só pode ser realizada em mulheres com mais de 25 anos, com plena capacidade civil, que tenha dois filhos e que tenha consentido, por escrito, 60 (sessenta) dias antes do procedimento cirúrgico, ou nos casos de risco de vida da mãe ou do futuro concepto. Essa situação deve ser acompanhada de um atestado assinado por dois médicos.

É vedada a laqueadura durante as cesáreas, exceto nas situações de risco para a mãe, bem como é vedada a realização de cesáreas eletiva com fins de realização de laqueadura.

Não é permitida a esterilização cirúrgica por meio de ooforectomia ou histerectomia, podendo ser realizada apenas por meio da laqueadura tubária.

Sempre que houver qualquer tipo de relacionamento conjugal, além de assinatura da mulher no termo de consentimento, o cônjuge também deverá assiná-lo.

O médico que realiza uma esterilização cirúrgica deve comunicar o fato à direção do Sistema Único de Saúde (SUS), mesmo que a paciente tenha realizado a laqueadura custeada por si ou por plano de saúde suplementar, de acordo com o art. 11:

Art. 11. Toda esterilização cirúrgica será objeto de notificação compulsória à direção do Sistema Único de Saúde.<sup>2</sup>

O médico não pode instigar a prática da esterilização cirúrgica, bem como não pode exigir atestado de esterilização ou teste de gravidez, como se vê nos arts. 12 e 13:

Art. 12. É vedada a indução ou instigamento individual ou coletivo à prática da esterilização cirúrgica.

Art. 13. É vedada a exigência de atestado de esterilização ou de teste de gravidez para quaisquer fins.<sup>2</sup>

O cadastro e a fiscalização das instituições autorizadas a realizar a contracepção cirúrgica cabem ao SUS. Entretanto, somente podem realizar esterilizações cirúrgicas as instituições que ofereçam opções de meios e métodos de reversibilidade:

Art. 14. Cabe à instância gestora do Sistema Único de Saúde, guardado o seu nível de competência e atribuições, cadastrar, fiscalizar e controlar as instituições e serviços que realizam ações e pesquisas na área do planejamento familiar.

Parágrafo único. Só podem ser autorizadas a realizar esterilização cirúrgica as instituições que ofereçam todas as opções de meios e métodos de contracepção reversíveis.<sup>2</sup>

O capítulo II da Lei de Planejamento Familiar aborda os crimes e suas penalidades nos casos inerentes à laqueadura, em seus arts. 15 a 21:

## CAPÍTULO II

### DOS CRIMES E DAS PENALIDADES

Art. 15. Realizar esterilização cirúrgica em desacordo com o estabelecido no art. 10 desta Lei.

Pena - reclusão, de dois a oito anos, e multa, se a prática não constitui crime mais grave.

Parágrafo único - A pena é aumentada de um terço se a esterilização for praticada:

I - durante os períodos de parto ou aborto, salvo o disposto no inciso II do art. 10 desta Lei.

II - com manifestação da vontade do esterilizado expressa durante a ocorrência de alterações na capacidade de discernimento por influência de álcool, drogas, estados emocionais alterados ou incapacidade mental temporária ou permanente;

III - através de histerectomia e ooforectomia;

IV - em pessoa absolutamente incapaz, sem autorização judicial;

V - através de cesária indicada para fim exclusivo de esterilização.

Art. 16. Deixar o médico de notificar à autoridade sanitária as esterilizações cirúrgicas que realizar.

Pena - detenção, de seis meses a dois anos, e multa.

Art. 17. Induzir ou instigar dolosamente a prática de esterilização cirúrgica.

Pena - reclusão, de um a dois anos.

Parágrafo único - Se o crime for cometido contra a coletividade, caracteriza-se como genocídio, aplicando-se o disposto na Lei n. 2.889, de 1º de outubro de 1956.

Art. 18. Exigir atestado de esterilização para qualquer fim.

Pena - reclusão, de um a dois anos, e multa.

Art. 19. Aplica-se aos gestores e responsáveis por instituições que permitam a prática de qualquer dos atos ilícitos previstos nesta Lei o disposto no *caput* e nos §§ 1º e 2º do art. 29 do Decreto-lei n. 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Código Penal.

Art. 20. As instituições a que se refere o artigo anterior sofrerão as seguintes sanções, sem prejuízo das aplicáveis aos agentes do ilícito, aos coautores ou aos partícipes:

I – se particular a instituição:

a) de duzentos a trezentos e sessenta dias-multa e, se reincidente, suspensão das atividades ou descredenciamento, sem direito a qualquer indenização ou cobertura de gastos ou investimentos efetuados;

b) proibição de estabelecer contratos ou convênios com entidades públicas e de se beneficiar de créditos oriundos de instituições governamentais ou daquelas em que o Estado é acionista;

II – se pública a instituição, afastamento temporário ou definitivo dos agentes do ilícito, dos gestores e responsáveis dos cargos ou funções ocupados, sem prejuízo de outras penalidades.

Art. 21. Os agentes do ilícito e, se for o caso, as instituições a que pertençam ficam obrigados a reparar os danos morais e materiais decorrentes de esterilização não autorizada na forma desta Lei, observados, nesse caso, o disposto nos arts. 159, 1.518 e 1.521 e seu parágrafo único do Código Civil, combinados com o art. 63 do Código de Processo Penal.<sup>2</sup>

Portanto, o médico deve estar atento à legislação para não responder ética, penal e civilmente pela realização de laqueaduras em desconformidade com a Lei.

A reprodução assistida trouxe esperança de maternidade a um grande grupo de mulheres que não conseguiam a fecundação por método natural.

Ao contrário do planejamento familiar, a reprodução assistida não tem uma lei que a regula, porém tem resolução específica do Conselho Federal de Medicina. Por isso, o médico deve respeitar os preceitos do CEM e da resolução específica sobre o tema, que é Resolução CFM n. 2.013, de 9 de maio de 2013.<sup>3</sup>

Em relação à reprodução assistida, o CEM aborda a situação nos arts. 15, §§1º a 3º, e 22.

O art. 22 exige o consentimento informado da paciente, diz ser vedado ao médico:

Art. 22. Deixar de obter consentimento do paciente ou de seu representante legal após esclarecê-lo sobre o procedimento a ser realizado, salvo em caso de risco iminente de morte.<sup>1</sup>

Já o art. 15 exige ao médico a observância da legislação vigente, que, no caso, é a Resolução CFM n. 2.013/2013, específica sobre o tema. O art. 15 veda ao médico:

Art. 15. Descumprir legislação específica nos casos de transplantes de órgãos ou de tecidos, esterilização, fecundação artificial, abortamento, manipulação ou terapia genética.<sup>1</sup>

Como o CEM é de 2009 e anterior à Resolução CFM 2.013/2013, os três parágrafos do art. 15 já delimitavam as condições gerais para a prática da reprodução assistida:

§ 1º No caso de procriação medicamente assistida, a fertilização não deve conduzir sistematicamente à ocorrência de embriões supranumerários.

§ 2º O médico não deve realizar a procriação medicamente assistida com nenhum dos seguintes objetivos:

I – criar seres humanos geneticamente modificados;

II – criar embriões para investigação;

III – criar embriões com finalidades de escolha de sexo, eugenia ou para originar híbridos ou quimeras.

§ 3º Praticar procedimento de procriação medicamente assistida sem que os participantes estejam de inteiro acordo e devidamente esclarecidos sobre o mesmo.

Fica claro que não se devem gerar embriões supranumerários, nem para investigação. Também não se podem produzir modificações genéticas ou originar seres híbridos, bem como criar embriões para escolha de sexo ou eugenia.

Nessa situação de reprodução assistida, não basta apenas o esclarecimento da mulher, mas devem ser esclarecidos todos os participantes do processo, já que todos devem dar o seu consentimento por escrito.

Pela importância do tema de reprodução assistida, o Conselho Federal de Medicina editou no final de 2010 a Resolução n. 1.957, específica sobre o tema. Essa Resolução foi revogada pela Resolução n. 2.013/2013, na qual o CFM assim o fez considerando a importância da infertilidade humana como um problema de saúde, com implicações médicas e psicológicas, e a legitimidade do anseio de superá-la. Considerou ainda que o avanço do conhecimento científico já permite solucionar vários casos de problemas de reprodução humana; e a necessidade de harmonizar o uso dessas técnicas com os princípios da ética médica. Por fim, o CFM teve de considerar julgado do pleno do Supremo Tribunal Federal que, na sessão de julgamento de 05/05/2011, reconheceu e qualificou como entidade familiar a união estável homoafetiva (ADI n. 4.277 e ADPF n. 132), situação não existente no momento da edição da resolução de 2010.

A Resolução n. 2.013/2013 é uma resolução tecnicamente muito simples, pois só possui três artigos:



Art. 1º Adotar as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida, anexas à presente resolução, como dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos.

Art. 2º Revoga-se a Resolução CFM n. 1.957/2010, publicada no D.O.U. de 6 de janeiro de 2011, Seção I, p. 79, e demais disposições em contrário.

Art. 3º Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação.<sup>3</sup>

Essa Resolução cria as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida, que devem ser rigorosamente seguidas por todos os médicos envolvidos na questão:

## NORMAS ÉTICAS PARA A UTILIZAÇÃO DAS TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

### I - PRINCÍPIOS GERAIS

1 - As técnicas de reprodução assistida (RA) têm o papel de auxiliar a resolução dos problemas de reprodução humana, facilitando o processo de procriação.

2 - As técnicas de RA podem ser utilizadas desde que exista probabilidade efetiva de sucesso e não se incorra em risco grave de saúde para a paciente ou o possível descendente, e a idade máxima das candidatas à gestação de RA é de 50 anos.

3 - O consentimento informado será obrigatório para todos os pacientes submetidos às técnicas de reprodução assistida. Os aspectos médicos envolvendo a totalidade das circunstâncias da aplicação de uma técnica de RA serão detalhadamente expostos, bem como os resultados obtidos naquela unidade de tratamento com a técnica proposta. As informações devem também atingir dados de caráter biológico, jurídico, ético e econômico. O documento de consentimento informado será elaborado em

formulário especial e estará completo com a concordância, por escrito, das pessoas a serem submetidas às técnicas de reprodução assistida.

4 - As técnicas de RA não podem ser aplicadas com a intenção de selecionar o sexo (presença ou ausência de cromossomo Y) ou qualquer outra característica biológica do futuro filho, exceto quando se trate de evitar doenças ligadas ao sexo do filho que venha a nascer.

5 - É proibida a fecundação de óocitos humanos com qualquer outra finalidade que não a procriação humana.

6 - O número máximo de óocitos e embriões a serem transferidos para a receptora não pode ser superior a quatro. Quanto ao número de embriões a serem transferidos fazem-se as seguintes recomendações: *a)* mulheres com até 35 anos: até 2 embriões; *b)* mulheres entre 36 e 39 anos: até 3 embriões; *c)* mulheres entre 40 e 50 anos: até 4 embriões; *d)* nas situações de doação de óvulos e embriões, considera-se a idade da doadora no momento da coleta dos óvulos.

7 - Em caso de gravidez múltipla, decorrente do uso de técnicas de RA, é proibida a utilização de procedimentos que visem à redução embrionária.

## II - PACIENTES DAS TÉCNICAS DE RA

1 - Todas as pessoas capazes, que tenham solicitado o procedimento e cuja indicação não se afaste dos limites desta resolução, podem ser receptoras das técnicas de RA desde que os participantes estejam de inteiro acordo e devidamente esclarecidos sobre a mesma, de acordo com a legislação vigente.

2 - É permitido o uso das técnicas de RA para relacionamentos homoafetivos e pessoas solteiras, respeitado o direito da objeção de consciência do médico.

## III - REFERENTE ÀS CLÍNICAS, CENTROS OU SERVIÇOS QUE APLICAM TÉCNICAS DE RA

As clínicas, centros ou serviços que aplicam técnicas de RA são responsáveis pelo controle de doenças infectocontagiosas, coleta, manuseio, conservação, distribuição, transferência e descarte de material biológico humano para a paciente de técnicas de RA, devendo apresentar como requisitos mínimos:

- 1 - um diretor técnico responsável por todos os procedimentos médicos e laboratoriais executados, que será, obrigatoriamente, um médico registrado no Conselho Regional de Medicina de sua jurisdição;
- 2 - um registro permanente (obtido por meio de informações observadas ou relatadas por fonte competente) das gestações, nascimentos e malformações de fetos ou recém-nascidos, provenientes das diferentes técnicas de RA aplicadas na unidade em apreço, bem como dos procedimentos laboratoriais na manipulação de gametas e embriões;
- 3 - um registro permanente das provas diagnósticas a que é submetido o material biológico humano que será transferido aos pacientes das técnicas de RA, com a finalidade precípua de evitar a transmissão de doenças;
- 4 - Os registros deverão estar disponíveis para fiscalização dos Conselhos Regionais de Medicina.

#### IV - DOAÇÃO DE GAMETAS OU EMBRIÕES

- 1 - A doação nunca terá caráter lucrativo ou comercial.
- 2 - Os doadores não devem conhecer a identidade dos receptores e vice-versa.
- 3 - A idade limite para a doação de gametas é de 35 anos para a mulher e 50 anos para o homem.
- 4 - Obrigatoriamente será mantido o sigilo sobre a identidade dos doadores de gametas e embriões, bem como dos receptores. Em situações especiais, as informações sobre doadores, por motivação médica, po-

dem ser fornecidas exclusivamente para médicos, resguardando-se a identidade civil do doador.

5 - As clínicas, centros ou serviços que empregam a doação devem manter, de forma permanente, um registro de dados clínicos de caráter geral, características fenotípicas e uma amostra de material celular dos doadores, de acordo com a legislação vigente.

6 - Na região de localização da unidade, o registro dos nascimentos evitará que um(a) doador(a) tenha produzido mais que duas gestações de crianças de sexos diferentes, numa área de um milhão de habitantes.

7 - A escolha dos doadores é de responsabilidade da unidade. Dentro do possível, deverá garantir que o doador tenha a maior semelhança fenotípica e imunológica e a máxima possibilidade de compatibilidade com a receptora.

8 - Não será permitido ao médico responsável pelas clínicas, unidades ou serviços, nem aos integrantes da equipe multidisciplinar que nelas prestam serviços, participarem como doadores nos programas de RA.

9 - É permitida a doação voluntária de gametas, bem como a situação identificada como doação compartilhada de oócitos em RA, onde doadora e receptora, participando como portadoras de problemas de reprodução, compartilham tanto do material biológico quanto dos custos financeiros que envolvem o procedimento de RA. A doadora tem preferência sobre o material biológico que será produzido.

#### V - CRIOPRESERVAÇÃO DE GAMETAS OU EMBRIÕES

1 - As clínicas, centros ou serviços podem criopreservar espermatozoides, óvulos e embriões e tecidos gonádicos.

2 - O número total de embriões produzidos em laboratório será comunicado aos pacientes, para que decidam quantos embriões serão transferidos a fresco, devendo os excedentes, viáveis, serem criopreservados.

3 - No momento da criopreservação os pacientes devem expressar sua vontade, por escrito, quanto ao destino que será dado aos embriões criopreservados, quer em caso de divórcio, doenças graves ou falecimento de um deles ou de ambos, e quando desejam doá-los.

4 - Os embriões criopreservados com mais de 5 (cinco) anos poderão ser descartados se esta for a vontade dos pacientes, e não apenas para pesquisas de células-tronco, conforme previsto na Lei de Biossegurança.

#### VI - DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTAÇÃO DE EMBRIÕES

1 - As técnicas de RA podem ser utilizadas acopladas à seleção de embriões submetidos a diagnóstico de alterações genéticas causadoras de doenças.

2 - As técnicas de RA também podem ser utilizadas para tipagem do sistema HLA do embrião, com o intuito de seleção de embriões HLA-compatíveis com algum filho(a) do casal já afetado por doença, doença esta que tenha como modalidade de tratamento efetivo o transplante de células-tronco ou de órgãos.

3 - O tempo máximo de desenvolvimento de embriões "*in vitro*" será de 14 dias.

#### VII - SOBRE A GESTAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO (DOAÇÃO TEMPORÁRIA DO ÚTERO)

As clínicas, centros ou serviços de reprodução humana podem usar técnicas de RA para criarem a situação identificada como gestação de substituição, desde que exista um problema médico que impeça ou contraindique a gestação na doadora genética ou em caso de união homoafetiva.

1 - As doadoras temporárias do útero devem pertencer à família de um dos parceiros em um parentesco consanguíneo até o quarto grau (primeiro grau – mãe; segundo grau – irmã/avó; terceiro grau – tia; quarto grau – prima), em todos os casos respeitada a idade limite de até 50 anos.

2 - A doação temporária do útero não poderá ter caráter lucrativo ou comercial.

3 - Nas clínicas de reprodução os seguintes documentos e observações deverão constar no prontuário do paciente: - Termo de Consentimento Informado assinado pelos pacientes (pais genéticos) e pela doadora temporária do útero, consignado. Obs.: gestação compartilhada entre homoa-fetivos onde não existe infertilidade; - relatório médico com o perfil psicológico, atestando adequação clínica e emocional da doadora temporária do útero; - descrição pelo médico assistente, pormenorizada e por escrito, dos aspectos médicos envolvendo todas as circunstâncias da aplicação de uma técnica de RA, com dados de caráter biológico, jurídico, ético e econômico, bem como os resultados obtidos naquela unidade de tratamento com a técnica proposta; - contrato entre os pacientes (pais genéticos) e a doadora temporária do útero (que recebeu o embrião em seu útero e deu à luz), estabelecendo claramente a questão da filiação da criança; - os aspectos biopsicossociais envolvidos no ciclo gravídico- puerperal; - os riscos inerentes à maternidade; - a impossibilidade de interrupção da gravidez após iniciado o processo gestacional, salvo em casos previstos em lei ou autorizados judicialmente; - a garantia de tratamento e acompanhamento médico, inclusive por equipes multidisciplinares, se necessário, à mãe que doará temporariamente o útero, até o puerpério; - a garantia do registro civil da criança pelos pacientes (pais genéticos), devendo esta documentação ser providenciada durante a gravidez; - se a doadora temporária do útero for casada ou viver em união estável, deverá apresentar, por escrito, a aprovação do cônjuge ou companheiro.

#### VIII - REPRODUÇÃO ASSISTIDA *POST-MORTEM*

É possível desde que haja autorização prévia específica do(a) falecido(a) para o uso do material biológico criopreservado, de acordo com a legislação vigente.

#### IX - DISPOSIÇÃO FINAL

Casos de exceção, não previstos nesta resolução, dependerão da autorização do Conselho Regional de Medicina.

Ao se interessar e atuar em casos de reprodução assistida, o médico deve ter consigo todas as normas da Resolução CFM n. 2.013/2013, relendo-as a cada vez que tiver qualquer dúvida. Caso essa dúvida persista, o médico deve fazer uma consulta formal ao CFM, que é o órgão para dirimi-las e, caso se trate de alguma exceção, autorizá-la, se possível.

A Resolução n. 2.013/2013 trouxe no seu bojo as seguintes modificações em relação à resolução revogada 1.957/2010:<sup>4</sup>

- a. limita a idade máxima da mulher para receber a doação de embriões até 50 anos;
- b. limita a idade máxima para a doação de espermatozoides até 50 anos;
- c. permite a doação compartilhada, para efeitos de custeio do tratamento e, nesses casos, a doadora não pode ter mais que 35 anos;
- d. cita textualmente que homossexuais e solteiros são elegíveis para técnicas de reprodução assistida;
- e. permite que as instituições possam descartar os embriões após 5 anos ou destiná-los para estudos, cabendo à mãe essa decisão, que deve ser manifestada na contratação dos serviços;
- f. permite que as técnicas de reprodução assistida possam ser utilizadas acopladas à seleção de embriões submetidos a diagnóstico de alterações genéticas causadoras de doenças;
- g. permite também que possam ser utilizadas para tipagem do sistema HLA do embrião, com o intuito de seleção de embriões HLA-compatíveis com algum(a) filho(a) do casal já afetado(a) por doença que tenha como modalidade de tratamento efetivo o transplante de células-tronco ou de órgãos;

- h. permite que as técnicas de reprodução assistida possam ser aplicadas com a intenção de selecionar o sexo, quando se trate de evitar doenças ligadas ao sexo do filho que venha a nascer;
- i. amplia do segundo para o quarto grau de parentesco as doadoras temporárias de útero.

Como hoje não existe uma lei específica sobre a reprodução assistida, porém existem vários projetos sobre o tema tramitando no Congresso Nacional, o médico envolvido em reprodução assistida deve ficar atento às mudanças da Lei e às alterações das normas do Conselho Federal de Medicina sobre o assunto.

### Referências bibliográficas

1. Código de Ética Médica. Resolução do Conselho Federal de Medicina 1.931, de 17 de setembro de 2009.
2. Lei do Planejamento Familiar. Lei n. 9.263, de 12 de janeiro de 1996.
3. Resolução de Reprodução Assistida. Resolução CFM n. 2.013, de 16 de abril de 2013.
4. Resolução CFM n. 1.957/10, publicada no D.O.U., de 6 de janeiro de 2011 – revogada.

### Leitura suplementar

1. Constituição da República Federativa do Brasil, de 05 de outubro de 1988.
2. Código Civil Brasileiro. Lei n. 10.406, de 10 de janeiro de 2002.
3. Código Penal Brasileiro. Decreto-lei n. 2.848, de 07 de dezembro de 1940.



# 46 Hiperêmese gravídica

EMILCY REBOUÇAS GONÇALVES

FRANCISCO EDSON DE LUCENA FEITOSA

## Introdução

Náuseas e vômitos na gestação (NVG) são queixas comuns no meio obstétrico, principalmente nas primeiras 20 semanas de idade gestacional, com pico maior de frequência entre 10 e 16 semanas. Costuma acometer de 70 a 80% das gestantes, com resolução espontânea, na maioria dos casos, ainda no primeiro trimestre.<sup>1</sup> Além de ser bastante frequente, as NVG podem constituir uma doença com significativa repercussão social, por vezes interferindo negativamente nas relações sociais e de trabalho da gestante.<sup>2</sup>

Casos graves de NVG ocorrem em 0,3 a 3,6% das gestações e são descritos como hiperêmese gravídica (HG).<sup>3</sup> É a causa mais comum de hospitalização no primeiro trimestre, sendo responsável por cerca de 36.000 internações por ano nos EUA. Quando não tratada, essa entidade pode levar à alta morbidade materno-fetal.<sup>1</sup>

### Definição e quadro clínico

A HG, também conhecida como “vômitos perniciosos da gravidez”, é uma condição grave dentro dos casos de NVG. É definida pela presença de náuseas e vômitos persistentes, levando a desidratação, distúrbio hidreletrolítico, distúrbio acidobásico, deficiência nutricional, perda de peso igual ou superior a 5% do peso corpóreo pré-gravídico e/ou cetonúria.<sup>1,2</sup>

### Causas

A patogênese de NVG não está clara, mas aparentemente é multifatorial, podendo estar relacionada a variações hormonais e metabólicas. Alguns dados mostram associação com pico de gonadotrofina coriônica humana (hCG), que coincide com a época de maior incidência das náuseas e vômitos, no primeiro trimestre.<sup>1</sup> Condições que cursam com níveis de hCG elevados, como doença trofoblástica gestacional (DTG), feto com trissomia do 21 e gestações múltiplas, também costumam estar mais associadas a casos de HG.<sup>1,4</sup>

Os hormônios ovarianos também têm sido relacionados à patogênese de NVG e HG. Observou-se uma maior prevalência de HG em situações de maiores níveis de estrogênio circulantes, como adiposidade, primigestação e fetos em que não ocorreu a descida dos testículos.<sup>1,4</sup> O estrogênio parece estimular a produção de óxido nítrico pela via óxido nítrico sintetase, o que promove o relaxamento da musculatura lisa, lentificação do trânsito intestinal e do esvaziamento gástrico.<sup>1</sup> Além disso, náuseas são efeitos colaterais frequentes em terapias que utilizam estrogênio em sua composição, o que reforça essa hipótese.<sup>4</sup> A progesterona, em associação ao estrogênio, pode participar da fisiopatologia das náuseas, ainda que isoladamente não pareça aumentar a incidência de NVG.<sup>4</sup> A disfunção tireoidiana também é vista como uma das possíveis causas dessa doença, uma vez que dosagens anormais dos hormônios da tireoide são encontradas em 2/3 das mulheres com HG.<sup>1</sup>

É descrita, ainda, a hipótese de que haveria uma produção deficiente de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou uma inabilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em responder ao aumento de demanda na produção da adrenal no início da gestação.<sup>4,5</sup> Isso justificaria o uso de corticoterapia no tratamento de alguns casos de HG, conforme será descrito a seguir.

Outros fatores que podem estar relacionados a quadro de NVG são: infecção por *Helicobacter pylori*, deficiência nutricional, aumento do hormônio leptina e causas psicológicas.

**Diagnóstico**

O diagnóstico dessa entidade é clínico, baseado em achados de anamnese e exame físico, e na exclusão de outras doenças que possam levar a quadro de vômitos na gestação. Por isso, é imprescindível o estabelecimento de diagnósticos diferenciais. Em geral, suspeita-se de HG quando uma gestante, especialmente com idade gestacional entre 10 e 16 semanas, procura a assistência médica com relato de náuseas e vômitos incoercíveis, com achado de desidratação, perda ponderal e alteração de sinais vitais à avaliação. Como auxílio no diagnóstico e na determinação da gravidade do quadro, devem-se solicitar exames complementares, conforme citados na Tabela 1.

TABELA 1 Exames complementares na investigação de vômitos na gravidez

Exames hematológicos	Exames urina	Ultrassonografia
Hemograma Eletrólitos, ureia e creatinina Glicemia Cálcio, fosfato e magnésio Enzimas hepáticas e bilirrubinas Amilase e lipase TSH e T4 livre Exame toxicológico	Urina tipo I e urinocultura	Descartar doença trofoblástica gestacional, gestação múltipla, doenças hepáticas e das vias biliares

Fonte: adaptada de Zugaib, 2012.<sup>4</sup>  
TSH: hormônio estimulante da tireoide; T4: tiroxina.

**Diagnóstico diferencial**

Durante a avaliação inicial, deve-se investigar presença de sintomas que levem à suspeita de outras doenças que causam êmese, como dor abdominal, vômitos biliosos, hiporexia, febre, queixas urinárias e alterações do hábito intestinal. Os possíveis diagnósticos diferenciais são descritos na Tabela 2.

**TABELA 2** Diagnóstico diferencial da hiperêmese gravídica

Origem primária	Etiologia
Abdominal/gestacional	Síndrome dispéptica Gastroparesia Hérnia hiatal Gastroenterocolite aguda Hepatite Síndrome HELLP/pré-eclâmpsia Esteatose hepática aguda gestacional Doenças das vias biliares Pancreatite Apendicite Obstruções Intestinais
Sistema nervoso central	Hidrocefalia sem hipertensão Intracraniana Enxaqueca
Vestibular	Labirintopatia
Sistêmica	Infecções (trato urinário) Endócrina (cetoacidose diabética, tireotoxicose, insuficiência adrenal, hiperparatireoidismo) Metabólica (uremia) Intoxicação medicamentosa (antibióticos, suplementação vitamínica)
Transtornos psiquiátricos	Bulimia Anorexia nervosa Ruminação

Fonte: adaptada de Zugaib, 2012.<sup>4</sup>

Tratamento

O tratamento dos quadros de náuseas e vômitos visa à minimização dos sintomas, buscando garantir menor repercussão fetal possível. Nos casos mais leves, a abordagem inicial consiste em aumento da ingesta hídrica, orientações dietéticas e suspensão do uso de polivitamínicos que contenham compostos de ferro, podendo associar ou não à terapia antiemética.

O tratamento farmacológico consiste em várias categorias de drogas, incluindo vitaminas, anti-histamínicos, anticolinérgicos, antagonistas de dopamina, butirofenonas, antagonistas de serotonina e corticosteroides.<sup>5</sup> A Tabela 3 resume as classes de fármacos e doses mais utilizadas.

Uma terapia alternativa para NVG é o uso de gengibre, cujos efeitos foram analisados em uma metanálise recente, que concluiu que seu uso pode ser benéfico na redução dos sintomas de náuseas, porém não tem impacto significativo quanto à redução dos episódios de vômitos.<sup>6</sup> Outras terapias alternativas são: hipnose, acupuntura e psicoterapia.<sup>5</sup>

TABELA 3 Antieméticos e sedativos utilizados no tratamento de náuseas e vômitos na gravidez

Mecanismo de ação	Fármaco	Dose	Categoria na gestação (FDA*)
Vitamina do complexo B com ação como coenzima	Piridoxina	10 a 25 mg, 3 a 4 vezes por dia	A (considerar C se exceder o valor recomendado)
Antiemético com ação anti-histamínica (antagonista de receptor H1)	Dimenidrato	100 mg (1 comprimido), VO, até a cada 6 horas 50 mg (1 ampola de 1 mL), IM, até a cada 4 horas 30 mg (1 ampola de 10 mL), IV, até a cada 4 horas	B

(continua)

**TABELA 3** Antieméticos e sedativos utilizados no tratamento de náuseas e vômitos na gravidez (continuação)

Mecanismo de ação	Fármaco	Dose	Categoria na gestação (FDA*)
Antiemético com ação anti-histamínica (antagonista de receptor H1)	Prometazina	25 mg (1 comprimido), VO, a cada 4 horas 50 mg (ampola de 2 mL), IM, a cada 8 horas	C
	Meclizina	25 mg (1 comprimido), VO, a cada 6 horas	B
Antiemético com ação antagonista da dopamina (receptores D2 centrais e periféricos)	Metoclopramida	10 mg (1 comprimido), VO, a cada 8 horas 10 mg (1 ampola de 2 mL), IV, a cada 8 horas	B
Antiemético com ação antagonista no receptor de 5-hidroxitriptamina	Ondansetrona	4 mg (ampola de 2 mL), IV, a cada 12 horas 4 mg, VO ou sublingual, a cada 6 horas Casos refratários: utilizar 8 mg, VO, a cada 6 ou 8 horas	B
Sedativo da classe das fenotiazinas	Levomepromazina	3 mg (solução 4% – 3 gotas), VO, a cada 8 horas	B/C
Sedativos da classe dos benzodiazepínicos	Diazepam	5 mg (1 comprimido), VO, a cada 8 horas 10 mg (1 ampola de 2 mL), IV, a cada 8 horas	B/C
Corticosteroides	Metilprednisolona	16 mg (ampola de 1 mL), IV, a cada 8 horas	C

\*FDA: Food and Drug Administration. Categoria A: medicamentos cujos estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto quando administrados no primeiro ou nos demais trimestres, sendo a possibilidade de lesão fetal remota. Categoria B: medicamentos cujos estudos na reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres. Categoria C: medicamentos cujos estudos em animais revelaram efeitos adversos em fetos, mas não há estudos em mulheres. Categoria D: medicamentos cuja evidência seja positiva de risco fetal humano, porém os benefícios terapêuticos heroicos do uso em gestantes justificam o uso. Categoria X: medicamentos cujos estudos em animais e em seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o conceito que ultrapassam o benefício terapêutico almejado. VO: via oral; IM: Intramuscular; IV: Intravenoso.

Nos casos de HG, a hospitalização é mandatória, com instituição de jejum por 24 a 48 horas.<sup>4,7</sup> Em virtude da frequente desidratação da gestante com hiperêmese, a reposição hídrica vigorosa deve ser iniciada imediatamente por meio de acesso venoso periférico calibroso, de preferência com solução glicofisiológica, sempre observando o aspecto e o volume da diurese e com atenção aos sinais de hipervolemia.<sup>4</sup> Deve-se, também, providenciar a correção de distúrbios hidreletrolíticos e acidobásicos, quando presentes. Em casos de difícil controle dos sintomas, pode-se optar por início de nutrição parenteral (Figura 1).<sup>2</sup>

### **Prognóstico**

Enquanto o desfecho maternofetal para casos de NVG é, em geral, favorável, nos casos de HG, há considerável aumento da morbidade materna e fetal. Entre as repercussões maternas, pode haver perda ponderal, desidratação, deficiência de micronutrientes e fraqueza muscular. Em casos graves, pode-se observar encefalopatia de Wernicke, com ou sem psicose de Korsakoff, mielínólise pontina central (como consequência de reposição rápida de sódio), hemorragia retiniana, necrose tubular aguda, ruptura esofágica e pneumomediastino espontâneo.<sup>1,4,7</sup> Além disso, essa condição traz importante impacto psicossocial para a mãe, que por vezes tem dificuldade em aceitar uma nova gestação pelo temor de vivenciar novamente o quadro.

O desfecho fetal costuma ser mínimo, contudo pode haver associação com restrição de crescimento fetal (RCF), parto pré-termo e pré-eclâmpsia.<sup>1,7</sup> Pouco se sabe acerca da saúde no longo prazo de crianças oriundas de gestações complicadas por HG.<sup>7</sup>

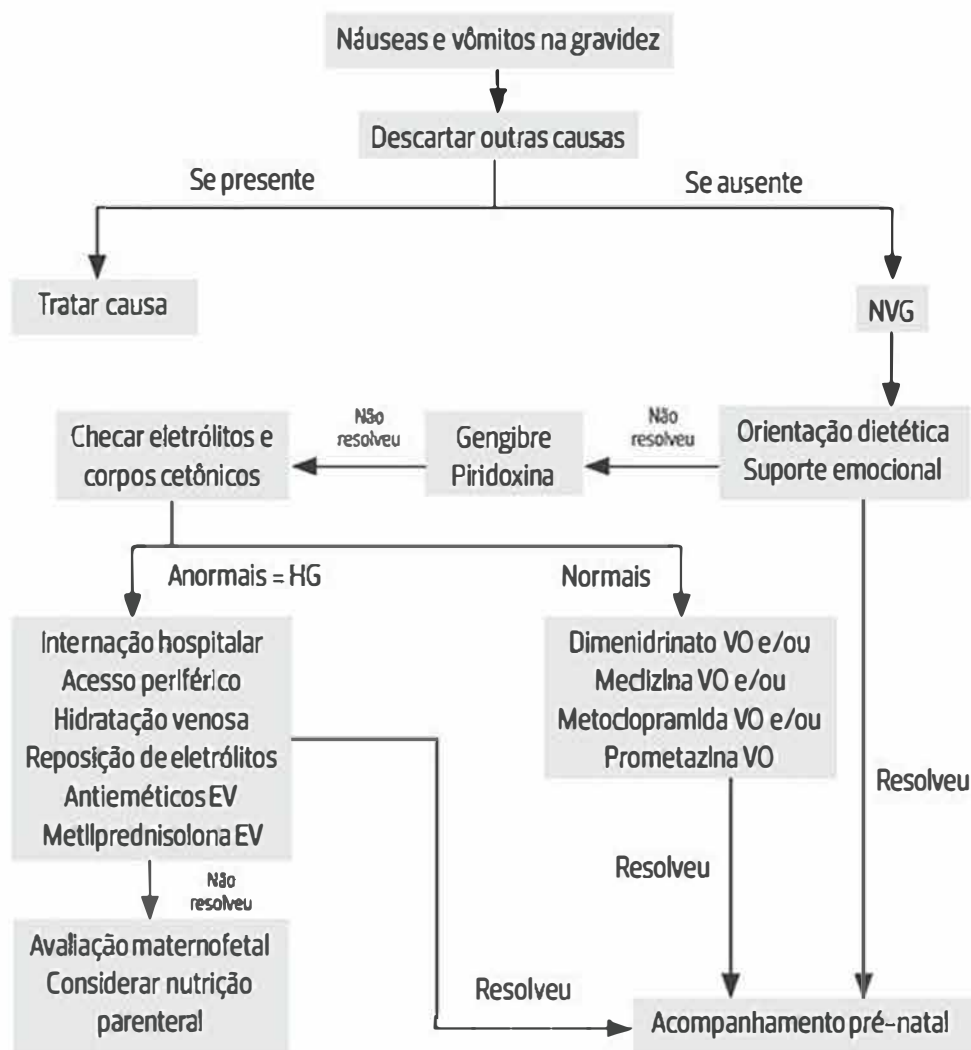


FIGURA 1 Fluxograma de abordagem terapêutica de náuseas e vômitos na gestação.

NVG: náuseas e vômitos na gestação; HG: hiperêmese gravídica; EV: endovenoso; VO: via oral.

### Caso clínico

Gestante de 23 anos, gesta 2, para 0, aborto 1, idade gestacional de 16 semanas, procura a emergência obstétrica com relato de episódios frequentes de vômitos desde o início da gestação, associados a dificuldade para aceitar dieta



e perda ponderal de 5 kg (peso inicial: 42 kg). Na avaliação, estado geral regular, desidratada 3+/4, hipocorada 1+/4, pulso 113 bpm, PA 100 × 70 mmHg, enchimento capilar de 3 segundos. Fundo uterino palpável abaixo da cicatriz umbilical, com batimentos cardíacos do feto audíveis.

Exames complementares: Hb 10,5 g, Ht 36%, glicemia de jejum 73 mg/dL, creatinina 1,1, TSH 0,9, T4 livre 0,7, TGO 55, TGP 74, plaquetas 180.000, amilase e lipase discretamente elevadas. A dosagem de eletrólitos revela hiponatremia, hipocalemia e hipocloremia. No sumário de urina identifica-se elevação da densidade e cetonúria. Ultrassonografia obstétrica mostra feto com idade gestacional estimada pela biometria atual de 16 semanas com placentação normal.

Apesar de o quadro clínico e laboratorial sugerir hiperêmese gravídica, o diagnóstico diferencial citado anteriormente, como causas de aparelho digestório, bem como os quadros endócrinos, não pode ser esquecido e deve ser reavaliado caso a terapêutica instituída não resulte em melhoria significativa.

Nesses casos, é imprescindível o internamento hospitalar, com instituição de hidratação venosa vigorosa associada à correção do distúrbio hidreletrolítico presente. É imprescindível a utilização de antiemético venoso e, em alguns casos, a associação com corticosteroide.

### **Considerações finais**

Náuseas e vômitos na gestação são queixas comuns no meio obstétrico, principalmente nas primeiras 20 semanas de idade gestacional, com pico maior de frequência entre 10 e 16 semanas. Casos graves de NVG ocorrem em 0,3 a 3,6% das gestações e são descritos como hiperêmese gravídica. É uma das causas mais comuns de hospitalização no primeiro trimestre. Quando não tratada, essa entidade pode levar à alta morbidade materno-fetal.

## Referências bibliográficas

1. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2011; 309-34.
2. Mariani Neto C. Como lidar com náuseas e vômitos na gestação: recomendação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Febrasgo, 2013.
3. Einarson TR, Plwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta-analysis. *J Popul Clin Pharmacol* 2013; 20(2):e171-83.
4. Bittar RE, Pereira PP, Lico AW. Hiperêmese. In: Zugaib M (ed.). *Zugaib obstetrícia*. 2.ed. Barueri: Manole, 2012.
5. Smith JA, Refuerzo JS, Ramin SM. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy. Up-to-date 2015.
6. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy associated nausea and vomiting. *Nutr J* 2014; 13:20.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:803-14.

# 47 Ultrassonografia no primeiro trimestre

EDUARDO BORGES DA FONSECA

RIEVANI DE SOUSA DAMIÃO

## Introdução

A avaliação ultrassonográfica do primeiro trimestre é considerada, quase que por unanimidade, como exame de rotina e tem cinco objetivos claramente comprovados:

- avaliar a viabilidade da gestação;
- confirmar a idade gestacional;
- diagnosticar gestação múltipla e definir corionicidade;
- determinar o risco de cromossomopatias;
- diagnosticar algumas possíveis malformações.

## Avallar a viabilidade da gestação e determinar a idade gestacional

O primeiro sinal ultrassonográfico de gestação é a demonstração do saco gestacional. Com os aparelhos atuais pela via transabdominal, o saco gestacional torna-se visível até 6 semanas. A via transvaginal permite a sua visualização com 5 semanas. O polo embrionário não é visível nessa fase inicial. O diâ-

metro médio do saco gestacional é calculado pela média do diâmetro interno anteroposterior, transverso e longitudinal e pode estimar adequadamente a idade gestacional no início de gestação; porém, com o avançar da gravidez, as medidas podem se tornar não confiáveis. Utiliza-se, por isso, o comprimento cabeça-nádega (CCN) a partir da 6ª semana, quando o embrião se torna visível com o transdutor transvaginal, para a avaliação da idade gestacional.

A medida do CCN é de fácil reprodutibilidade e pode ser realizada até a 12ª semana de gestação. O CCN corresponde à distância da porção superior do polo cefálico até a nádega. É usado comumente em embriões de 20 a 60 mm e, nesse período, o embrião apresenta extrema flexão tornando-se o CCN a maior medida.

Estudos obtidos em mulheres que foram submetidas à fertilização *in vitro* mostram que o crescimento do CCN é mais curvilíneo que linear, como se pensava inicialmente. O intervalo de confiança 95% (IC 95%) em gestações determinadas pelo CCN é de 2 a 3 dias antes de 11 semanas e de 2 a 5 dias após esse período, sendo o melhor parâmetro para datar as gestações iniciais. A tabela de Hadlock et al. (1992) permite estabelecer a idade gestacional em embriões com CCN a partir de 2 mm.

A gestação deve ser datada pela data da última menstruação. Caso se trate de fertilização *in vitro*, subtraem-se 16 dias da data de transferência do embrião, que será a data da última menstruação hipotética.

Situações especiais nas quais a gestação será datada pelo CCN:

- ciclo menstrual irregular (< 26 dias ou > 30 dias);
- última menstruação não conhecida ou duvidosa;
- concepção na vigência de contracepção hormonal ou com intervalo inferior a 3 meses da parada do medicamento;
- concepção na vigência de aleitamento materno;
- discrepância > 7 dias do CCN em relação à data da última menstruação.

### **Diagnosticar gestação múltipla e definir corionicidade**

A zigoticidade somente pode ser definida por meio de estudo do DNA. A determinação da corionicidade pode ser realizada pelo exame ultrassonográfico, pelo número de placentas e pela avaliação da genitália fetal. Os gêmeos com sexos diferentes são sempre dizigóticos e dicoriônicos, enquanto gêmeos do mesmo sexo podem ser monozigóticos ou dizigóticos.

Quando existem duas placentas separadas, a gestação é dicoriônica; a identificação de massa placentária aparentemente única pode corresponder a placentas adjacentes e justapostas ou monocoriônica.

A melhor maneira de se determinar a corionicidade é pelo exame ultrassonográfico entre 6 e 9 semanas, período no qual existe um septo espesso entre os sacos gestacionais nas gestações dicoriônicas. Entre 11 e 14 semanas, a avaliação ultrassonográfica da base de inserção da membrana interamniótica definirá se a gestação é dicoriônica, quando está presente o sinal de lambda (projeção do córion na inserção da membrana), ou monocoriônica (a membrana amniótica insere-se de maneira abrupta na placenta).

Com o avançar da gestação, ocorre regressão da camada coriônica e o sinal de lambda torna-se progressivamente mais difícil de ser identificado. Portanto, a ausência do sinal do lambda após a 14ª semana não constitui evidência de monocorionicidade e não exclui a possibilidade de gestação dicoriônica ou dizigótica. Por outro lado, a identificação desse sinal em qualquer estágio da gestação deve ser considerada evidência de dicorionicidade.

#### **Observação:**

- Caso o CCN seja menor do que o esperado para a idade gestacional menstrual, alterações cromossômicas ou restrição de crescimento fetal precoce grave devem ser aventadas. Nesse caso, devem-se avaliar cuidadosamente marcadores ultrassonográficos para trissomias (18, 13) e triploidias. Na dúvida, é adequado realizar reavaliação em 2 semanas para averiguar crescimento fetal adequado.

- Caso a translucência nuchal (TN) esteja aumentada, a princípio, não se deve redatar a gestação.
- No caso de gestação gemelar, se houver necessidade de datar a gestação pela ultrassonografia de primeiro trimestre, deve-se escolher a medida do maior feto.
- No caso de gestação múltipla, é imperativo definir a corionicidade.

### **Avaliar o risco de cromossomopatia**

Algumas alterações comuns aos fetos com cromossomopatias podem ser identificadas por meio do exame ultrassonográfico do primeiro trimestre entre 11 e 13 semanas e 6 dias (11 e 13<sup>+6</sup> semanas) e são atualmente utilizadas na identificação das gestantes com risco para cromossomopatias.<sup>1-13</sup>

A avaliação requer a identificação de marcadores específicos observados por meio da ultrassonografia (marcadores biofísicos) e pode ser combinada com dosagem de hormônios produzidos pela placenta (marcadores bioquímicos).

### **Marcadores biofísicos**

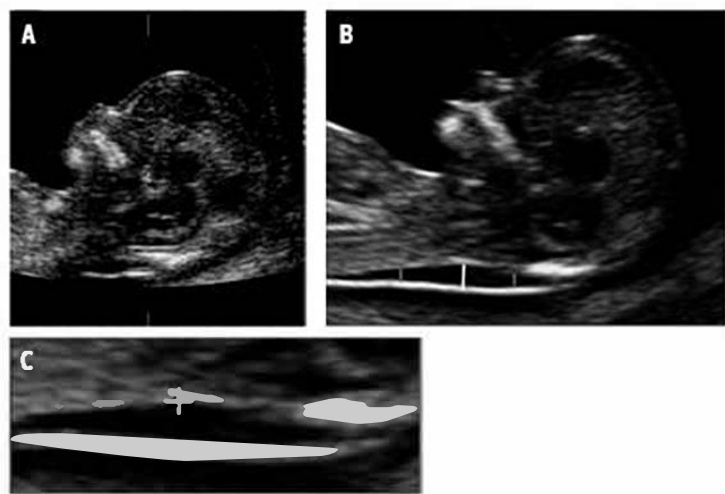
#### **Translucência nuchal (TN)**

A TN é a imagem ultrassonográfica do acúmulo de líquido que se forma na região da nuca fetal durante o primeiro trimestre da gestação (Figuras 1 e 2).

Szabó e Gellen, em 1990, observaram em 7 fetos com diagnóstico de síndrome de Down, dos 105 avaliados, um acúmulo de líquido na região nuchal com espessura superior a 3 mm. Em 1992, o grupo do professor Nicolaides publicou estudo com 827 gestantes, com idade superior a 35 anos, que foram avaliadas no primeiro trimestre. Nesse estudo preliminar, foram diagnosticados 18 casos de síndrome de Down em um grupo de 51 fetos (35,2%) com TN maior ou igual a 3 mm e em 10 casos em um grupo de 776 fetos (1,3%) com TN inferior a 3 mm. Esses dois estudos pioneiros foram seguidos por outros que determinaram diferentes pontos de corte para a anormalidade da TN.<sup>13-17</sup>



**FIGURA 1** Imagem ultrassonográfica de feto com 12 semanas: retângulo evidencia o acúmulo de líquido na região nucal, translucência nucal.



**FIGURA 2** Corte sagital do polo cefálico e do tórax fetal demonstrando a técnica padrão para aferição da translucência nucal. (A) Corte sagital, com feto em posição neutra e magnificação de 75%; (B) Identificação da máxima lucência; (C) colocação adequada dos *calipers*.

Em um estudo populacional envolvendo 100 mil gestantes entre 11 e 13<sup>ª</sup> semanas, organizado pela Fetal Medicine Foundation (FMF), demonstrou-se que, em fetos normais, a medida da TN aumenta com o CCN. A mediana e o percentil 95 da TN para um CCN de 45 mm são, respectivamente, 1,2 mm e

2,1 mm; os valores respectivos para um CCN de 84 mm são de 1,9 mm e 2,7 mm (Tabela 1). Essas especificações são utilizadas em um programa de rastreamento usado mundialmente que fornece riscos específicos considerando a história clínica, a idade gestacional, o CCN e a TN.<sup>1,7</sup>

**TABELA 1** Distribuição normal da espessura da translucência nuchal em fetos com comprimento cabeça-nádegas (CCN) de 45 a 85 mm<sup>10</sup>

CCN (mm)	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95	CCN (mm)	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95
45	1,26	1,56	2,10	65	1,61	1,91	2,30
46	1,27	1,57	2,10	66	1,63	1,94	2,50
47	1,29	1,58	2,10	67	1,64	1,95	2,50
48	1,30	1,60	2,10	68	1,65	1,95	2,50
49	1,31	1,61	2,10	69	1,66	1,96	2,50
50	1,33	1,62	2,10	70	1,67	1,98	2,50
51	1,34	1,63	2,10	71	1,68	1,99	2,50
52	1,36	1,64	2,10	72	1,69	2,00	2,50
53	1,37	1,66	2,20	73	1,69	2,00	2,50
54	1,39	1,69	2,20	74	1,70	2,00	2,50
55	1,41	1,70	2,20	75	1,71	2,00	2,60
56	1,43	1,72	2,20	76	1,72	2,00	2,60
57	1,46	1,75	2,20	77	1,72	2,00	2,60
58	1,48	1,77	2,30	78	1,71	2,00	2,60
59	1,50	1,79	2,30	79	1,71	2,00	2,60
60	1,52	1,81	2,30	80	1,71	2,00	2,60
61	1,54	1,83	2,30	81	1,72	2,00	2,60
62	1,57	1,86	2,30	82	1,72	2,00	2,60
63	1,58	1,88	2,40	83	1,72	2,00	2,60
64	1,59	1,89	2,40	84	1,90	2,10	2,70



Em virtude dos estudos iniciais, surgiu um conceito hoje abandonado de que a TN estaria aumentada, caso a espessura fosse maior ou igual a 2,5 mm.<sup>13-15</sup> Atualmente, a TN aumentada refere-se a medidas acima do percentil 95 e o termo é utilizado independentemente de a coleção de fluido ser septada ou não, de estar restrita à região cervical ou de englobar todo o feto. O percentil 99 refere-se a uma espessura de, aproximadamente, 3,5 mm e não se altera significativamente com o CCN. Após a 14ª semana, a TN aumentada geralmente se normaliza independentemente de o cariótipo estar ou não alterado; porém, em alguns casos, evolui para o edema nuchal ou para o higroma cístico.

A TN aumentada está associada a todas as alterações cromossômicas, incluindo trissomia dos cromossomos 21, 18 e 13 e síndrome de Turner, à cardiopatia congênita, a malformações estruturais, à infecção congênita e também a síndromes genéticas.<sup>17</sup>

**Observações:**

- As anomalias cromossômicas e/ou estruturais estão relacionadas à espessura da TN, e não a sua aparência. Dessa forma, no primeiro trimestre de gestação, o termo TN é genérico, sendo utilizado independentemente de haver septações e podendo restringir-se ao pescoço ou englobar todo o feto.
- TN não deve ser utilizada como sinônimo de edema nuchal ou higroma cístico, pois essas designações descrevem acúmulo excessivo de fluido na região cervical posterior do feto, nos segundo e terceiro trimestres de gestação.

Durante o segundo trimestre, a TN tende a desaparecer, porém, em alguns casos, evolui para edema nuchal (espessamento da região cervical) ou higroma cístico (linfangioma, uma malformação linfática, caracterizada por lesão cística septada encontrada mais frequentemente na região cervical) com ou sem hidropisia fetal. Em cerca de 75% dos fetos com higroma cístico, existe uma anomalia cromossômica, em 95% dos quais, a anomalia é a síndrome de Turner.<sup>17</sup>

O edema nucal tem etiologia variada. Em 1/3 dos casos, anomalias cromossômicas são encontradas; desses, 75% são as trissomias dos cromossomos 21 ou 18. O edema também está associado a defeitos cardiovasculares e pulmonares, displasias esqueléticas, infecções e distúrbios metabólicos e hematológicos. Dessa forma, o prognóstico de fetos cromossomicamente normais com edema nucal é geralmente ruim.<sup>1,7,10</sup>

Com objetivo de avaliar o risco individual de alterações cromossômicas, a medida da TN deve seguir um padrão, descrito a seguir (Figura 2):<sup>1,7,14,15</sup>

- a medida do CCN deve estar entre 45 e 84 mm;
- a medida deve ser realizada em corte sagital do feto em posição neutra, isto é, sem hiperflexão ou hiperextensão da cabeça;
- a imagem deve ser ampliada de tal forma que apenas a cabeça e a parte superior do tórax sejam vistas, e que um movimento mínimo do calibrador gere uma modificação de apenas 0,1 mm na medida;
- a TN é um espaço anecoico localizado entre a pele e o tecido subcutâneo que recobre a coluna cervical, e deve ser medido em sua maior espessura (máxima lucência);
- para maior nitidez das linhas, recomenda-se reduzir o ganho e não utilizar harmônica;
- a medida da TN deve ser realizada posicionando-se os calibradores de medida sobre as linhas, pele e tecido subcutâneo, que a definem;
- devem-se realizar várias medidas da TN durante o exame e utilizar a maior delas.

#### Frequência cardíaca fetal

Em gestações normais, a frequência cardíaca fetal (FCF) aumenta de, aproximadamente, 100 bpm na 5ª semana de gestação para 170 bpm na 10ª semana, para então diminuir para 155 bpm na 14ª semana.<sup>1,7,10,11</sup>

Entre 11 e 13<sup>6</sup> semanas, a trissomia do cromossomo 13 e a síndrome de Turner estão associadas com FCF acima do percentil 95 para a idade gestacional, e a trissomia do cromossomo 18 e as triploidias estão associados à FCF abaixo do percentil 5. Por outro lado, em fetos com síndrome de Down, existe um discreto aumento da FCF e é pouco provável que a medida da FCF seja utilizada como teste de rastreamento na trissomia do cromossomo 21 no primeiro trimestre. Todavia, a FCF é importante na identificação de fetos com trissomia do cromossomo 13.<sup>16</sup>

#### Osso nasal

Estudos antropométricos e radiológicos em pacientes com síndrome de Down relataram que a raiz nasal é, anormalmente, curta em 50% dos casos, decorrente de uma ausência de ossificação ou de hipoplasia do osso nasal (ON). Estudos ultrassonográficos em gestantes com idade gestacional entre 15 e 24 semanas indicam que cerca de 65% dos fetos com síndrome de Down apresentavam o osso nasal ausente ou curto.<sup>1-6</sup>

Assim como a TN, o ON também pode ser identificado pela ultrassonografia quando o CCN estiver entre 45 e 84 mm, ou seja, entre 11 e 13<sup>6</sup> semanas. Os mesmos parâmetros de avaliação obrigatórios para avaliação da TN devem ser mantidos. Uma vez obtida essa imagem, três estruturas precisam ser observadas: a ponta do nariz em um nível superior, a pele e logo abaixo uma linha mais ecogênica e mais espessa que a pele, que corresponde ao ON (Figura 3).<sup>4</sup> No primeiro trimestre não há necessidade de medir o ON, avalia-se apenas sua presença ou ausência.

Estudos têm demonstrado associação entre a ausência do ON no primeiro trimestre (11 e 13<sup>6</sup> semanas) e a síndrome de Down e outras anomalias cromossômicas. Nos dados combinados desses estudos, com um total de 15.822 fetos, o perfil fetal foi examinado com sucesso em 97,4% dos casos;



FIGURA 3 Corte sagital para avaliação da transluência nuchal e indicando o osso nasal (ON).

o ON estava ausente em 1,4% dos fetos cromossomicamente normais e em 69% dos fetos com trissomia do cromossomo 21.<sup>14,7,8</sup>

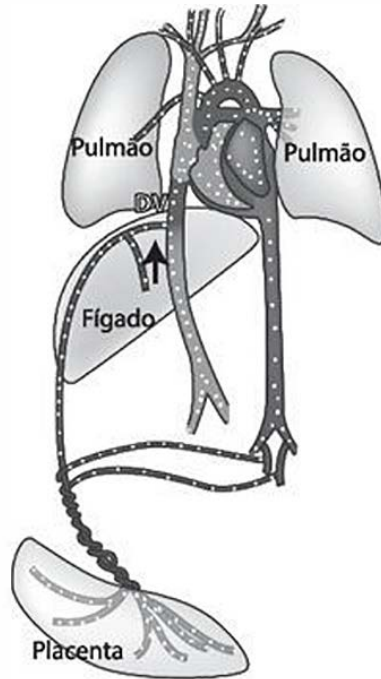
Esses estudos revelaram que a prevalência de ausência do ON diminui proporcionalmente com o aumento do CCN, aumenta proporcionalmente com o aumento da espessura da TN e demonstra que sua prevalência é maior na população afro-caribenha do que na caucasiana. Dessa forma, no cálculo de risco (*likelihood ratio*) para o rastreamento de cromossomopatia, ajustes estatísticos devem ser feitos levando-se em consideração esses fatores para que o resultado seja acurado.<sup>14,7,8,10</sup>

### Ducto venoso

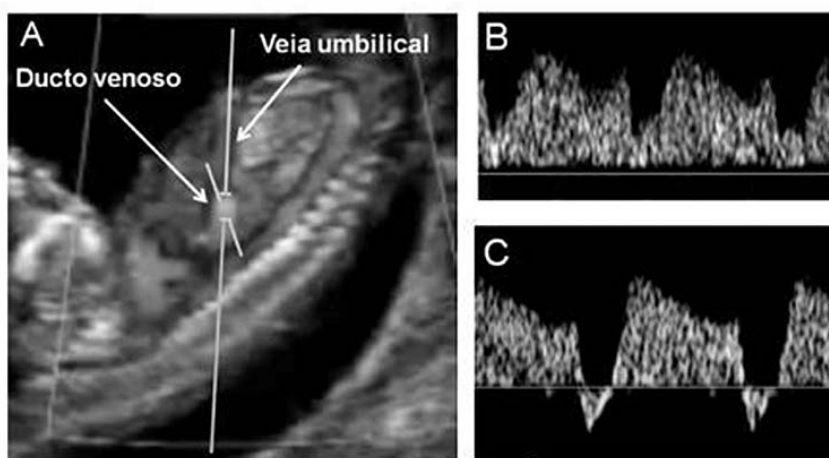
O ducto venoso (DV) é uma intercomunicação da circulação fetal que liga a veia umbilical à veia cava inferior (Figura 4), promovendo o transporte de maior parte do sangue oxigenado para o coração fetal. Por meio de um fluxo preferencial do sangue através do forame oval para o átrio esquerdo, dire-

ciona o sangue bem oxigenado da veia umbilical para a circulação coronária e cerebral.<sup>10</sup>

O DV mede aproximadamente 1/3 da espessura da veia umbilical e pode ser identificado em toda a sua extensão por meio de um corte sagital do tronco fetal. Pode também ser visualizado por meio de corte transversal, discretamente oblíquo, do abdome fetal, a partir da altura da inserção do cordão umbilical. A porção intra-abdominal da veia umbilical é visualizada com o mapeamento colorido de fluxo, e a sua bifurcação em seio portal e DV é identificada, pois na sua porção inicial ocorre um turbilhamento do sangue provocando um efeito de mistura de cores (*aliasing*). Nesse local, é possível obter o sonograma característico desse vaso (Figura 5).<sup>1,7,10</sup>



**FIGURA 4** Esquema da circulação fetal. Observar o ducto venoso (DV) intercomunicando a veia umbilical à veia cava inferior.



**FIGURA 5** Corte parassagital do abdome e tórax fetal para avaliação do ducto venoso (A). Colocação da amostra de volume no ponto de turbilhamento (*aliasing*). Fluxo normal caracterizado pela onda A positiva (B) e fluxo anormal caracterizado pela onda A negativa (C).

O fluxo normal no DV caracteriza-se por uma onda de alta velocidade durante a sístole ventricular (onda S), a diástole (onda D) e fluxo positivo durante a contração atrial (onda A). O fluxo anormal – isto é, onda A reversa – no DV entre 11 e 13<sup>ª</sup> semanas (CCN entre 45 e 84 mm) tem associação com anomalias cromossômicas, cardiopatias congênitas e óbito fetal.

A técnica para sua aquisição consiste nas seguintes condições:<sup>1,7</sup>

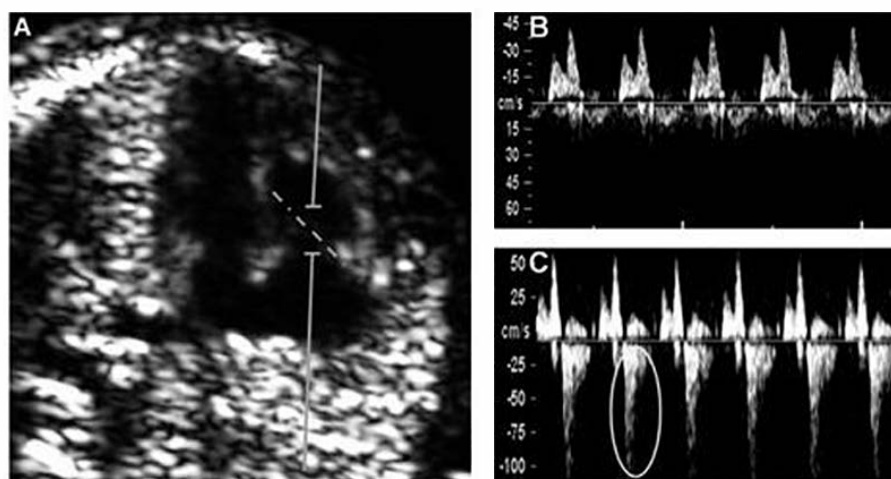
- o feto deve estar imóvel;
- a magnificação da imagem deve ser de forma que o tórax e o abdome fetais ocupem toda a tela, obtendo-se um corte parassagital direito do tronco fetal;
- identificação da veia umbilical, do DV e do coração fetal deve ser realizada por meio do mapeamento com Doppler colorido;
- o tamanho do volume de amostra deve estar entre 0,5 e 1,0 mm e colocado sobre a área do turbilhamento do sangue *aliasing*;
- o filtro de parede deve ser ajustado em baixa frequência, 50 a 70 Hz;
- a velocidade de varredura deve ser alta, 2 a 3 cm/s.

Seguindo esses critérios, espera-se encontrar cerca de 3% de fetos euploides (cromossomicamente normais) com fluxo anormal no DV (onda A reversa). Observa-se alteração do fluxo nesse vaso em 65% dos fetos com síndrome de Down, em 55% dos portadores de trissomia do cromossomo 18 e em 55% daqueles com trissomia do cromossomo 13.

Os fatores que elevam a probabilidade de o fluxo se mostrar alterado são os mesmos do ON, isto é, idade gestacional (IG) mais baixa, TN aumentada e etnia negra.

#### Regurgitação da tricúspide

O fluxo anormal na valva tricúspide no primeiro trimestre (entre 11 e 13<sup>6</sup> semanas) tem associação com anomalias cromossômicas e cardiopatias congênitas. Considera-se regurgitação da tricúspide (RT) quando o pico do fluxo reverso atinge uma velocidade maior que 60 cm/s e permanece por aproximadamente metade da duração da sístole (Figura 6).<sup>1,7,10</sup>



**FIGURA 6** Corte axial apical do tórax fetal identificando o coração na posição de quatro câmaras (A), posicionando a amostra de volume sobre a valva tricúspide. Fluxo normal (B) e fluxo anormal caracterizado pela regurgitação tricúspide (C).

Os seguintes critérios são necessários para a avaliação da valva tricúspide:

- o feto deve estar imóvel e o CCN deve estar entre 45 e 84 mm;
- a magnificação da imagem deve ser de forma que o tórax fetal ocupe toda a tela, obtendo-se um corte apical de quatro câmaras;
- utilizar *preset* de ecocardiografia fetal e não utilizar Doppler colorido;
- o tamanho do volume de amostra deve estar entre 2,0 e 3,0 mm e ser posicionado abrangendo toda a valva tricúspide;
- o ângulo entre a amostra e o septointerventricular deve ser menor que 30°;
- fazer três avaliações, alterando discretamente o local amostrado para se obter informações dos três folhetos.

Seguindo esses critérios, espera-se encontrar RT aproximadamente em 1% de fetos euploides, em 55% dos fetos com síndrome de Down e em 30% dos portadores de trissomia do cromossomo 18 ou 13.

TN aumentada e IG mais precoce são fatores que elevam a probabilidade de haver RT. É importante ressaltar que tanto o DV quanto a avaliação da RT são de difícil execução e necessitam de operadores treinados e experientes.

### Malformações possíveis de diagnóstico no primeiro trimestre

#### Onfalocele

No primeiro trimestre, a incidência de onfalocele (Figura 7) é de cerca de 1 em 1.000, quatro vezes maior do que em recém-nascidos. A incidência de alterações cromossômicas em fetos com onfalocele, principalmente da trissomia do cromossomo 18, é de aproximadamente 60% no primeiro trimestre, comparada a aproximadamente 30% na metade da gestação e 15% em neonatos.

Nos fetos com onfalocele, a TN aumentada é observada em aproximadamente 85% daqueles com alterações cromossômicas, e em 40% dos cromossomicamente normais.





FIGURA 7 Corte sagital do abdome e tórax fetal evidenciando onfalocele.

#### Artéria umbilical única

A artéria umbilical única, encontrada em aproximadamente 1% dos recém-nascidos, está associada a malformações de todos os principais órgãos e a alterações cromossômicas graves.<sup>16</sup>

No primeiro trimestre de gravidez, as artérias podem ser visualizadas, por meio do mapeamento com Doppler colorido, em corte transverso oblíquo do abdome inferior do feto. Nessa época, a artéria umbilical única é encontrada em aproximadamente 3% dos fetos cromossomicamente normais e em 80% dos fetos com trissomia do cromossomo 18.<sup>17,18</sup>

Em fetos com artéria umbilical única, o número observado de indivíduos com trissomia do cromossomo 21 não é significativamente diferente do número estimado com base na idade materna e na medida da TN. Em contrapartida, a artéria umbilical única está associada a um aumento de sete vezes no risco de trissomia do cromossomo 18. No entanto, grande parte dos fetos com trissomia do cromossomo 18 tem outras anomalias graves que podem ser detectadas entre 16 e 20 semanas de gestação.

Portanto, é pouco provável que o achado de artéria umbilical única seja por si só um fator de risco importante que poderia gerar indicação para cariótipo fetal.

### Megabexiga

A bexiga do feto pode ser visualizada por meio da ultrassonografia em cerca de 80% dos fetos na 11ª semana de gestação e em todos os casos na 13ª semana. Nessa idade gestacional, o comprimento da bexiga fetal é menor do que 6 mm.<sup>10,12,17</sup>

No primeiro trimestre, define-se megabexiga fetal como um diâmetro longitudinal maior ou igual a 7 mm, sendo encontrada em cerca de 1 a cada 1.500 gestações (Figura 8).

Quando o diâmetro longitudinal da bexiga está entre 7 e 15 mm, a incidência de alterações cromossômicas, principalmente a trissomia dos cromossomos 13 e 18, é de cerca de 20%, mas no grupo cromossomicamente normal, existe resolução espontânea em cerca de 90% dos casos.<sup>12,17</sup>

Quando a megabexiga tem o diâmetro acima de 15 mm, a incidência de alterações cromossômicas é de aproximadamente 10%, mas no grupo cromossomicamente normal, essa condição está invariavelmente associada a uropatia obstrutiva baixa.<sup>12,17</sup>

A megabexiga está associada ao aumento da TN, que foi observado em cerca de 75% dos fetos com anomalias cromossômicas e em cerca de 30% dos



FIGURA 8 Corte sagital do abdome e tórax fetal evidenciando megabexiga.

fetos com cariótipo normal. Levando-se em consideração a idade materna e a medida da TN, a presença de megabexiga aumentou a probabilidade de trissomia dos cromossomos 13 e 18 por um fator de 6,7.<sup>12,17</sup>

#### Holoprosencefalia

A holoprosencefalia ocorre em 1 a cada 10.000 nascidos vivos. Apesar de haver situações em que a anomalia é de origem cromossômica ou genética, na maioria delas, a sua etiologia é desconhecida.

A prevalência total de holoprosencefalia em alterações cromossômicas é de 30%, sendo as mais comuns as trissomias dos cromossomos 13 e 18. A holoprosencefalia está comumente associada a anomalias da linha média da face, mas a incidência de cromossomopatias só está aumentada em fetos com holoprosencefalia e malformações não faciais, e não naqueles em que a holoprosencefalia está isolada ou é acompanhada somente por defeitos faciais.<sup>17</sup>

#### Cistos de plexo coroide, pielectasia e foco ecogênico cardíaco

Entre 11 e 13<sup>6</sup> semanas de gestação, a prevalência de cistos de plexo coroide, pielectasia (hidronefrose) e foco ecogênico cardíaco foi de 2,2, 0,9 e 0,6, respectivamente. Resultados preliminares sugerem que, da mesma forma que no segundo trimestre, a prevalência desses marcadores no primeiro trimestre talvez seja mais elevada em fetos com alterações cromossômicas do que em fetos normais. No entanto, o cálculo dos riscos relativos requer o estudo de um número muito maior de fetos com aberrações cromossômicas para se poder determinar a incidência desses marcadores nesse período da gravidez.<sup>17</sup>

#### Considerações finais

A análise ultrassonográfica do primeiro trimestre assumiu um papel primordial na avaliação da gestação, pois, com a melhora significativa dos aparelhos

ultrassonográficos, é possível determinar com precisão a idade gestacional, avaliar o risco individual de cromossomopatias e diagnosticar a maioria das malformações incompatíveis com a vida.

O rastreio de cromossomopatias no primeiro trimestre da gestação deve ser universal, pois a maioria das alterações cromossômicas ocorre em mulheres cuja idade é inferior a 35 anos. Sua prática exige maior qualificação técnica, determinando maior qualidade na avaliação fetal e permite maior autonomia das gestantes. Atualmente, a associação dessa técnica com marcadores bioquímicos do primeiro trimestre é rotina nos países desenvolvidos,<sup>19-21</sup> pois diminui os falso-positivos e negativos, evitando exames invasivos desnecessários. A promessa para esta década está sobre a pesquisa da fração livre do DNA fetal em sangue materno, um método de rastreio com elevada acurácia e baixíssimo índice de falso-positivo.

### Referências bibliográficas

1. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(3):219-25.
2. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC et al. Non-Invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011; 342:c7401.
3. Palomaki GE, Decru C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012; 14(3):296-305.
4. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(1):109-14.
5. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3:259-62.
6. Farkas LG, Katic MI, Forrest CR, Utsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001; 12(4):373-9.

7. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(5):542-7.
8. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:259-64.
9. Kagan KO, Valencia C, Uvanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0-13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(1):18-22.
10. De Figueiredo DB, Fillipo MO, Silva Filho ETS. Diagnóstico de cromossomopatia no primeiro trimestre. In: De Melo NR, Fonseca EB (eds.). *Medicina fetal. Coleção Febrasgo*. São Paulo: Elsevier, 2012. p.7-22.
11. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Malz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008; 23(9):1968-75.
12. Liao AW, Seblre NI, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:338-41.
13. Malz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:512-7.
14. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304(6831):867-9.
15. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1):7-15.
16. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336(8723):1133.
17. Palomaki GE, Decu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012; 14(3):296-305.
18. Snijders R, Nicolaides K. Diagnóstico de anomalias cromossômicas no primeiro trimestre da gravidez In: Nicolaides KH, DeFigueiredo DBD (eds.). *O exame ultrassonográfico entre 11-13+6 semanas*. Londres: Fetal Medicine Foundation, 2004. p.7-44.
19. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:567-70.

20. Spencer K, Liao A, Skentou H, Clæro S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000; 20:495-9.
21. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, H Nicolaides K. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000; 20:411-6.

### **Leitura complementar**

1. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000; 20:390-4.

# 48 Hemorragias no primeiro trimestre da gravidez

ROSELI MIEKO YAMAMOTO NOMURA

## Introdução

As hemorragias são eventos comuns no primeiro trimestre da gravidez. Podem manifestar-se em graus variáveis de intensidade e frequência, acompanhadas ou não de sintomas dolorosos. As situações mais frequentemente relacionadas são:<sup>1</sup>

- abortamento;
- gestação ectópica;
- doença trofoblástica gestacional;
- descolamento corioamniótico.

O abortamento é a causa mais comum, com prevalência de 15 a 20% das gravidezes. A gravidez ectópica é menos comum, com prevalência de 2% das gestações, mas a rotura e a hemorragia intra-abdominal são condições de elevada gravidade, que põem em risco a vida da mulher. A ~~exata~~ etiologia nem sempre é determinada, e a avaliação de cada caso deve procurar estabelecer o diagnóstico definitivo, quando possível, e excluir condições de maior gravidade.

**Abortamento**

O abortamento é condição clínica em que existe uma inadequada adaptação do produto da concepção na cavidade uterina. Habitualmente, é conceituado como interrupção da gravidez antes da 22ª semana de gestação, e o termo aborto diz respeito ao produto eliminado no processo do abortamento. A Organização Mundial da Saúde define aborto como a expulsão ou a extração de embrião ou feto com peso inferior a 500 g. Pode ser classificado como precoce, quando ocorre até a 12ª semana, e tardio, quando ocorre entre a 12ª e a 22ª semana. O quadro clínico é caracterizado pelo sangramento vaginal de intensidade variável e dor em baixo-ventre.<sup>2</sup> O abortamento pode acometer cerca de 20% das gestações clinicamente diagnosticadas.

**Classificação**

O abortamento pode ser classificado de várias formas,<sup>2</sup> conforme apresentado na Tabela 1.

**TABELA 1** Classificação clínica do abortamento

Classificação do abortamento
Quanto à idade da gravidez
Precoce: até 12 semanas
Tardio: após 12 semanas
Quanto à causa
Espontâneo: perda involuntária de causas naturais
Induzido: motivado por fatores externos
Legal: quando necessário para preservar a vida da mulher, em casos de gestação decorrente de violência sexual e em feto com anencefalia
Illegal: provocado, com ou sem consentimento da mulher
Acidental: decorrente de trauma materno

(continua)



TABELA 1 Classificação clínica do abortamento (continuação)

Classificação do abortamento
Quanto à evitabilidade
Evitável ou ameaça de abortamento: sangramento uterino com colo impérvio e sem eliminação de tecidos ovulares
Inevitável: sangramento uterino com dilatação cervical
Completo: quando todo o conteúdo uterino foi eliminado
Incompleto: quando parte do conteúdo uterino foi eliminado, podendo ser febril ou afebril
Aborto retido: morte do embrião/feto, que permanece na cavidade uterina
Infectado: quando acompanhado de infecção genital

A seguir, estão descritas as principais formas clínicas de apresentação.

- Abortamento evitável ou ameaça de abortamento: assim classificado quando o embrião/feto mantém a vitalidade. Em geral, o quadro é discreto, com sangramento de pequena a moderada quantidade e dor em cólica. Persistem os sinais de gravidez, como mastalgia, náuseas e/ou vômitos e sonolência. O útero permanece aumentado de volume, compatível com o tempo de amenorreia, e o orifício interno do colo permanece fechado. Não existem sinais de infecção. Pode evoluir como gravidez normal ou transformar-se em quadro de abortamento inevitável.
- Abortamento inevitável: caracterizado quando o embrião/feto perde a vitalidade e não existe a possibilidade de evolução da gestação. Em geral, os sintomas são mais intensos, com maior hemorragia e dor. O orifício interno do colo uterino pode estar dilatado, apesar de o produto da concepção ter sido eliminado parcial ou totalmente. Os sinais da gravidez costumam estar atenuados ou podem desaparecer.
- Abortamento inevitável completo: é caracterizado quando ocorre eliminação total do material intrauterino, mais comum quando a perda gestacional ocorre até a 8ª semana. A paciente relata dor em cólica seguida

de eliminação de material e acompanhada de sangramento, após o qual diminuem ou cessam a dor e o sangramento.

- Abortamento inevitável incompleto: quando há eliminação parcial do conteúdo uterino, persistindo restos ovulares em seu interior. O sangramento genital e a dor em cólica podem ser relatados em graus variados, com ou sem eliminação de material intrauterino. Em geral, a paciente apresenta sangramento ativo, que pode não ser volumoso, mas é necessária a atenção, pois o aumento pode levar à descompensação hemodinâmica da mulher, com palidez cutânea, hipotensão arterial e taquicardia. O abortamento incompleto pode ser ainda classificado como afebril, quando não houver sinais de infecção, ou febril, quando houver restos intrauterinos associados à infecção. Esta última apresentação pode ser decorrente do abortamento inseguro, aquele praticado de forma ilegal e precária. Os sinais de infecção, em geral, são: comprometimento do estado geral, febre, taquicardia, dor abdominal, sangramento com odor fétido, saída de conteúdo purulento pelo colo uterino e dor importante no toque vaginal. Nos casos complicados, a infecção pode se estender aos anexos, ao peritônio, ou se generalizar, evoluindo para septicemia.

A seguir, são descritas formas especiais de abortamento.

- Aborto causado pelo *Clostridium welchii*: abortamento que cursa com infecção causada por esse agente, sendo, em geral, casos de aborto inseguro. Pelo seu elevado grau de patogenicidade, pode evoluir rapidamente com quadro de icterícia cianótica, hemoglobinúria e elevada mortalidade materna.<sup>3</sup>
- Aborto retido: é caracterizado quando ocorre morte do embrião/feto antes da 20ª semana e retenção da gravidez. O exame de ultrassonografia

pélvica endovaginal revela ausência de sinais de vitalidade ou a presença de saco gestacional sem embrião (ovo anembrionado). Pode ocorrer o abortamento retido sem sinais de ameaça.

- Abortamento habitual: trata-se de abortamento espontâneo de repetição, caracterizado quando há perda consecutiva de três ou mais gestações. Acomete cerca de 0,5% dos casais.<sup>4</sup> É importante investigar possíveis causas associadas: anomalias uterinas, leiomioma, insuficiência istmo-cervical, insuficiência do corpo lúteo, fatores imunológicos, infecciosos e genéticos, síndrome do anticorpo antifosfolípide.

### Causas

As anomalias cromossômicas respondem por até 50% dos abortamentos espontâneos, notadamente os precoces. As alterações mais comuns são as trissomias, seguidas de monossomia X e das poliploidias. Raramente pode ser consequência de anormalidades no cariótipo dos pais, como as translocações balanceadas.<sup>5</sup>

Outros fatores maternos que aumentam o risco de abortamento são: alterações anatômicas do útero, como as malformações müllerianas (útero bicornio ou septado), leiomiomas uterinos, endocrinopatias (diabete melito, tireoidopatias, síndrome de Cushing, obesidade), fatores imunológicos e trombofilias.<sup>6,7</sup> Também podem levar a abortamento alterações congênitas decorrentes de fatores externos, como infecções, exposição a agentes teratogênicos, febre, tabagismo, uso de álcool, drogas ilícitas e banda amniótica.<sup>8</sup> Procedimentos invasivos também podem, involuntariamente, provocar o abortamento. A biópsia de vilo corial e a amniocentese apresentam risco de cerca de 0,5% de perda gestacional. Muitas vezes, a etiologia da perda gestacional permanece indefinida.

### Diagnóstico

O diagnóstico é geralmente baseado na história clínica e no exame obstétrico. Pode ser confirmado por exames subsidiários: a ultrassonografia transvaginal (USTV) e a dosagem quantitativa da subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG).

Na anamnese, há relato de atraso menstrual ou gravidez anteriormente diagnosticada, perda sanguínea pela via vaginal, com ou sem dor em cólica em baixo-ventre. Ao exame físico, o especular revela sangramento uterino em graus variáveis, acompanhado ou não de saída de restos ovulares pelo colo uterino. Ao toque, o útero pode estar menor ou igual ao tamanho esperado para a idade gestacional, e o orifício interno do colo do útero pode ou não estar dilatado. Nos abortos infectados, há febre, queda do estado geral, quadro abdominal variável e eliminação de material purulento e fétido.

### Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) é exame subsidiário que auxilia o manejo clínico, e dá-se preferência àquela realizada por via transvaginal.

No abortamento evitável, a US pode fornecer dados que orientam o prognóstico da gravidez (Tabela 2). No abortamento completo, a US evidencia eco endometrial fino, linear, em geral inferior a 15 mm, após história de eliminação do material intrauterino. No abortamento incompleto, observa-se material de retenção de produtos gestacionais na cavidade uterina, apresentando-se como imagem hiperecogênica em quantidade variável, saco gestacional irregular ou embrião/feto sem sinais de vida. Quando houver qualquer dúvida sobre a viabilidade da gestação, é indicada a repetição do exame em 1 semana para acompanhamento do crescimento do saco gestacional e eventual surgimento do embrião ou de atividade cardíaca.

TABELA 2 Prognóstico do abortamento pelos achados ultrassonográficos

Prognóstico do abortamento pela ultrassonografia
Bom prognóstico
Saco gestacional regular
Presença de atividade cardíaca do embrião/feto
Mau prognóstico
Saco gestacional Irregular
Frequência cardíaca do embrião/feto < 100 bpm entre 5 e 7 semanas
Hematoma subcoriônico maior que 25% do saco gestacional
Sinais de gestação Inviável
Saco gestacional ≥ 25 mm (diâmetro médio), na ausência de embrião ou vesícula vitelínica
Embrião/feto com CCN ≥ 7 mm na ausência de atividade cardíaca

CCN: comprimento cabeça-nádega.

**Avaliação laboratorial**

Quando o quadro clínico e a US não esclarecem o diagnóstico, a pesquisa sérica quantitativa do beta-hCG pode auxiliar no diagnóstico. As concentrações de beta-hCG diminuem à metade, a cada 24 a 48 horas, nos casos de morte do embrião/feto. Na gestação evolutiva intrauterina, a dosagem de beta-hCG duplica a cada 48 horas.

**Diagnóstico diferencial**

Deve ser feito com as demais causas de hemorragia no primeiro trimestre da gravidez: gravidez ectópica e doença trofoblástica gestacional (DTG). Causas não obstétricas podem incluir o sangramento da implantação, sangramento uterino disfuncional, patologias cervicais, vaginais ou uterinas, e alterações medicamentosas.

## Conduta

### Abortamento evitável

Nenhum medicamento se mostrou eficaz em ensaios clínicos controlados. Não existem evidências de que o uso de progesterona, anticoagulantes, uterolíticos ou mesmo repouso sejam eficientes como métodos terapêuticos.<sup>9</sup> O tratamento é essencialmente sintomático, utilizando-se analgésicos e antiespasmódicos para reduzir os sintomas dolorosos. O repouso relativo é frequentemente recomendado, bem como a restrição à atividade sexual enquanto estiver apresentando dores em cólica. É importante o seguimento próximo da gestante, para acompanhamento da gestação ou de eventual evolução para abortamento inevitável.

### Abortamento inevitável completo

A eliminação do material intrauterino e a cessação dos sintomas não requerem nenhum tratamento.

### Abortamento inevitável incompleto

Nos casos de abortamento incompleto em que houver pouco conteúdo intrauterino e com poucos sintomas, é possível a conduta conservadora, aguardando a eliminação espontânea do material intrauterino. Nos casos em que for necessário o esvaziamento uterino, ele pode ser realizado pela aspiração manual intrauterina (AMIU) ou pela curetagem uterina.<sup>10,11</sup>

Em casos de abortamento incompleto em gestações com menos de 12 semanas, indica-se a AMIU. Quando não houver equipamento para AMIU disponível, pode-se realizar a curetagem uterina evacuadora. Para manutenção do útero contraído, pode ser utilizada a ocitocina por via intravenosa (15 UI diluída em 500 mL de soro glicosado 5%) durante e após o procedimento.

Quando o tamanho uterino for compatível com gestação superior a 12 semanas e presença de embrião/feto, preconiza-se o uso de misoprostol (200 a 400 mcg, via vaginal, a cada 6 a 8 horas) até a eliminação do produto da concepção seguida da curetagem para retirada de eventuais restos.<sup>2</sup> A ocitocina pode ser utilizada para manter a contratilidade uterina durante e após o esvaziamento uterino.

#### Aborto retido

Em geral, o abortamento retido cursa com colo uterino fechado e sem perda sanguínea. Antes do esvaziamento uterino em gestações com menos de 12 semanas, usa-se o misoprostol para preparar o colo e tornar a dilatação menos traumática (400 mcg, via vaginal, 3 a 4 horas antes do procedimento – AMIU ou curetagem). Outros esquemas incluem misoprostol 800 mcg, via vaginal, a cada 12 horas, máximo de três doses; ou 400 mcg via vaginal, a cada 8 horas, máximo de três doses.<sup>1,12</sup>

Entre 13 e 17 semanas sugere-se o uso de misoprostol, 200 mcg, via vaginal, a cada 6 horas, até eliminação do feto ou máximo de quatro doses. Entre 18 e 20 semanas, a dose recomendada de misoprostol é de 100 mcg, via vaginal, a cada 6 horas, até eliminação do feto ou máximo de quatro doses. Se necessário, deve-se repetir o mesmo esquema após 24 horas da última dose.<sup>1,12</sup>

Após a expulsão, havendo suspeita de restos ovulares, realiza-se a curetagem uterina.

#### Abortamento inevitável infectado

O abortamento infectado pode estar associado a uso de técnicas inadequadas e inseguras no abortamento induzido. São casos graves e deve-se iniciar o tratamento com antibióticos assim que diagnosticado. Exames laboratoriais

e de imagem podem promover melhor avaliação do caso: hemograma completo, urina tipo I, coagulograma, hemocultura, cultura da secreção vaginal e do material endometrial, radiografia de abdome, US pélvica endovaginal e abdominal, e tomografia computadorizada para investigar possíveis coleções intracavitárias. Iniciar tratamento com um anaerobicida (metronidazol, 500 mg a 1 g, IV, a cada 6 horas ou clindamicina, 600 a 900 mg, IV, a cada 6 a 8 horas), associado com aminoglicosídeo (gentamicina, 1,5 mg/kg, IV ou IM, a cada 8 horas). Outros esquemas associam anaerobicida com penicilina cristalina (4 a 5 milhões UI, IV, a cada 4 horas), cefalotina (1 g, IV, a cada 6 horas) ou ampicilina (1 a 2 g, IV, a cada 6 horas).<sup>2</sup>

O esvaziamento uterino deve ser feito preferencialmente com a AMIU, em úteros compatíveis com gestação até 12 semanas. Nesse procedimento, a perda do vácuo pode significar perfuração prévia. Na impossibilidade do uso da AMIU, realizar o procedimento com curetagem uterina evacuadora. Nos casos graves complicados pela peritonite, a laparotomia exploradora pode ser necessária para a retirada de órgãos pélvicos e abscessos.

#### Abortamento habitual

No caso de abortamento habitual, o casal deve ser orientado a realizar investigação no período intergestacional para estabelecer a possível causa das perdas gestacionais. A conduta depende da causa encontrada. Na insuficiência istmocervical, recomenda-se a cerclagem eletiva, que deve ser realizada entre 12 e 16 semanas, após a US confirmar a normalidade do feto.

#### Condutas gerais

O material obtido no esvaziamento uterino deve sempre ser encaminhado para exame anatomopatológico, para diagnóstico diferencial com DTG. Em casos de aborto de repetição, o primeiro material retirado, sem contamina-



ção, pode ser colocado em meio de cultura ou soro fisiológico e encaminhado para a análise citogenética.

Em todo caso de abortamento, é imprescindível conhecer a tipagem sanguínea materna. Nas mulheres com tipo sanguíneo Rh negativo, é necessário conhecer a tipagem do parceiro e conferir se há sensibilização prévia pelo fator Rh, providenciando-se a profilaxia pela imunoglobulina anti-D em 72 horas, se não for sensibilizada. Devem-se solicitar sorologias para sífilis e HIV, após consentimento. Nos casos de perda sanguínea importante, solicitar hemograma para avaliar o grau de anemia materna.

Os seguintes exames laboratoriais são necessários nos casos de abortamento não complicado:<sup>1,12</sup>

- tipagem sanguínea;
- sorologia para sífilis;
- sorologia para HIV;
- hemograma.

Os procedimentos para esvaziamento uterino são: aspiração manual intrauterina e curetagem uterina evacuadora.

#### Aspiração manual Intrauterina

Procedimento que utiliza cânulas plásticas semirrígidas, com diâmetros variáveis, de 4 a 12 mm, acopladas à seringa com vácuo, promovendo a retirada dos restos ovulares por meio da raspagem da cavidade uterina e por aspiração. Pode ser utilizada em gestações com menos de 12 semanas, em função do tamanho uterino, pois há necessidade de o colo uterino ser justo à cânula para que o vácuo seja transferido da seringa para a cavidade uterina. A vantagem da AMIU sobre a curetagem uterina é ser menos traumática e com menor índice de perfuração uterina.

Quanto à técnica, com a paciente sob anestesia, após os cuidados habituais de assepsia e antissepsia, seguem-se os seguintes passos: expor a cérvix com espéculo; pinçar o colo uterino com pinça de Pozzi e tracionar para retificação do canal cervical; introduzir a cânula da AMIU até o fundo uterino para histerometria; preparar o vácuo da seringa e conectar à cânula; liberar o vácuo pela válvula (o conteúdo intrauterino será transferido para a seringa); realizar movimentos rotatórios e de vaivém (segurar a seringa pela válvula e não perder o vácuo); quando a seringa estiver cheia ou terminar o vácuo, desconectar a cânula da seringa e colocar o material em recipiente próprio; repetir a aspiração até sinais de término do procedimento (sangue vermelho-claro em bolhas, ausência de tecido na cânula, sensação de raspar superfície áspera, ou contração do colo uterino na cânula); desconectar a seringa da cânula e remover todo o material; repetir o toque; enviar o material para exame anatomopatológico.<sup>13</sup>

#### Curetagem uterina evacuadora

No procedimento da curetagem uterina, com a paciente sob anestesia, após os cuidados habituais de assepsia e antissepsia, seguem-se os seguintes passos: expor a cérvix com espéculo; pinçar o colo com pinça de Pozzi e tracionar para retificação do canal cervical; introduzir o histerômetro e realizar histerometria; dilatar o colo com velas de Hegar para passagem da cureta; caso o colo esteja suficientemente aberto, usar pinça para retirada de restos ovulares; segurar suavemente a cureta, mantendo-a sobre a superfície ventral dos dedos e introduzir na cavidade uterina com a curvatura voltada na mesma curvatura do útero até atingir resistência aumentada (fundo do útero); fazer movimentos na sua direção, aplicando pequena pressão e retirando restos; repetir movimentos objetivando abordar todas as paredes da cavidade uterina; identificar sinais de término do procedimento (sangue claro e bolhoso,

som de raspar superfície áspera) e remover o material cirúrgico; repetir o toque; enviar o material para exame anatomopatológico.<sup>13</sup>

### **Gestação ectópica**

A gravidez ectópica consiste na implantação e no desenvolvimento do ovo fora da cavidade uterina. A mais frequente é a tubária (90 a 95% dos casos), podendo ocorrer ainda no ovário, na porção intersticial da tuba, no colo uterino, na cicatriz da cesárea e na cavidade abdominal. A incidência é de 1:80 a 100 gravidezes.<sup>14</sup>

Nos Estados Unidos, a gestação ectópica é uma das principais causas de morte materna no primeiro trimestre da gestação. Portanto, é de extrema importância que o diagnóstico seja precocemente estabelecido, para que a conduta mais adequada seja adotada.

Os fatores de risco mais relevantes incluem: gravidez ectópica prévia, doença inflamatória pélvica, antecedente de cirurgia tubária (esterilização feminina, reanastomose tubária), uso de dispositivo intrauterino (DIU), história e tratamento para infertilidade, endometriose, tabagismo, uso de contracepção de emergência e uso de pílula de progesterona.<sup>15</sup>

Vários fatores podem estar envolvidos na patogênese da gestação ectópica. Geralmente, acredita-se que ela resulte de condições que retardem ou impeçam a passagem do óócito fertilizado para a cavidade uterina, ou fatores próprios do embrião, que resulte na implantação precoce.

### **Quadro clínico**

A dor abdominal é o sintoma principal. Pode ser sincopal e lancinante nos casos de rotura, e em caráter de cólicas no aborto tubário. Em geral, a dor acompanha-se de atraso menstrual e sangramento genital escasso. Não existe característica específica do sangramento genital; em geral, apresenta-se

com padrão intermitente. Eventualmente, a mulher pode interpretar o sangramento como uma menstruação irregular. As manifestações clínicas típicas surgem ao redor de 6 a 8 semanas de gestação, mas podem aparecer posteriormente nas gestações ectópicas não tubárias.

Nas situações de rotura tubária, destacam-se os sinais de descompensação hemodinâmica na ausência de sangramento importante: palidez cutânea, taquicardia e hipotensão arterial. A palpação abdominal, pode haver sinais de reação peritoneal, como: descompressão brusca dolorosa, redução nos ruídos hidroaéreos intestinais e dor escapular (quando o acúmulo de sangue atinge o diafragma). O exame pélvico deve ser completo, iniciando-se pelo especular, que pode revelar sangramento pelo colo e excluir causas diversas (p.ex., lesão vaginal ou cervical). No exame de toque, há intensa dor no fórnice vaginal posterior (grito de Douglas, sinal de Proust), que pode estar abaulado; o útero apresenta-se ligeiramente aumentado e amolecido; e, nos anexos, tumoração palpável somente é constatada na metade dos casos. A punção do fundo de saco posterior (culdocentese) e obtenção de sangue escuro, incoagulável, com microcoágulos, sela o diagnóstico de hemoperitônio.<sup>14</sup>

A gravidez tubária íntegra precocemente diagnosticada não expõe a mulher aos riscos de rotura e hipovolemia, e possibilita melhor manejo, clínico e cirúrgico. Nessas situações, a história clínica é pobre, podendo cursar com dor abdominal, atraso menstrual e sangramento genital, mas o exame físico não é muito elucidativo. Os exames laboratoriais subsidiários (beta-hCG quantitativo) e a USTV auxiliam no diagnóstico.

### Diagnóstico

O diagnóstico da gravidez ectópica é suspeitado pela história clínica e dados do exame físico. Por vezes, é confirmado pelos exames subsidiários (beta-hCG quantitativo e US) ou no intraoperatório.

A US, de preferência a USTV, possibilita descartar a existência de gravidez tópica, pela visualização de saco gestacional intrauterino ou restos ovulares. A presença de saco gestacional intrauterino, com vesícula vitelínica e embrião, afasta o diagnóstico de gravidez ectópica. Essa mesma imagem em localização extrauterina confirma o diagnóstico de gravidez ectópica. A presença apenas do saco gestacional intrauterino não é suficiente para o diagnóstico, pois em alguns casos de gravidez ectópica pode se formar um pseudossaco gestacional e confundir o diagnóstico. O endométrio geralmente responde à produção hormonal da gravidez e pode apresentar desde uma reação decidual até a formação do pseudossaco gestacional. A atividade cardíaca do embrião pode ou não estar presente. Existem raras exceções, como na gravidez heterotópica (concomitância de gravidez tópica e ectópica), gravidez intersticial (na região do corno uterino) e gravidez na cicatriz da cesárea, que dificultam o diagnóstico ultrassonográfico e apresentam características específicas.

Achados ultrassonográficos sugestivos incluem a presença de massa anexial (achado mais comum – 89%),<sup>16</sup> anel tubário, hematossalpinge e presença de líquido livre em cavidade abdominal. A gravidez ectópica incipiente pode passar despercebida no exame de US em 40 a 50% das vezes.<sup>15</sup>

A dosagem quantitativa do beta-hCG ajuda na interpretação dos achados ultrassonográficos. Com valores de beta-hCG acima de 1.500 a 2.000 mUI/mL, espera-se encontrar gestação intrauterina pela USTV.<sup>17</sup> A ausência de gestação tópica é indicativa de anormalidade. Quando os valores de beta-hCG são inferiores ao esperado pela idade gestacional, inferiores ao da zona discriminatória antes apresentada, e não se constatar gravidez tópica ou ectópica na US, é necessária a dosagem seriada.<sup>18</sup> O algoritmo adotado na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp),<sup>14</sup> para o diagnóstico não invasivo da gravidez ectópica, está apresentado na Figura 1. Os valores de beta-hCG tendem a dobrar a cada 48

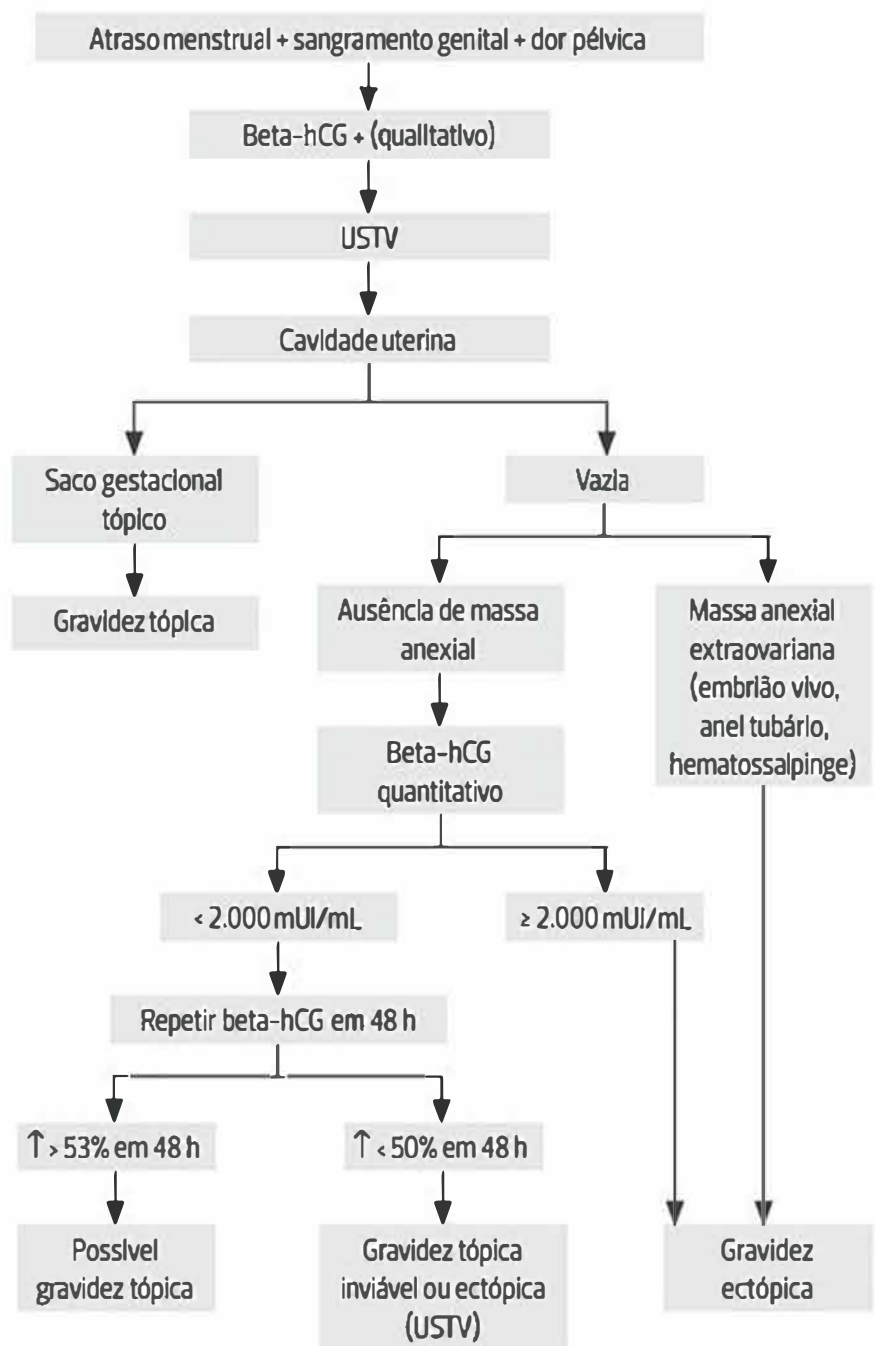


FIGURA 1 Algoritmo adotado na EPM-Unifesp para o diagnóstico não invasivo da gravidez ectópica. USTV: ultrassonografia transvaginal.

horas na gestação tópica viável: a subida inferior a 50% do valor inicial indica gravidez tópica inviável ou ectópica (analisar achado da USTV) e a subida superior a 53% indica gravidez tópica. A curva de evolução mínima do beta-hCG, para o diagnóstico de gestação viável, revela aumento de 53% em 2 dias.<sup>17</sup> Valores decrescentes do beta-hCG são compatíveis com gestação não evolutiva, nas seguintes modalidades: gestação anembrionada, aborto retido, aborto tubário, resolução espontânea da gestação ectópica, abortamento completo ou incompleto. É importante ressaltar que as dosagens da beta-hCG podem variar de acordo com o teste utilizado em diferentes laboratórios. Portanto, a interpretação é mais confiável quando as dosagens são realizadas no mesmo serviço.

### Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais incluem: abortamento incompleto, rotura de corpo lúteo ou cisto folicular, torção de cisto ovariano, salpingite aguda ou crônica, leiomioma degenerado, apendicite e gastroenterites.

### Conduta

Com o aprimoramento das técnicas diagnósticas e a detecção precoce da gravidez ectópica, a conduta tem sido tomada em condições clínicas mais favoráveis, antes da rotura tubária. Entre as opções terapêuticas, destacam-se o tratamento cirúrgico, o medicamentoso e a conduta expectante. A conduta na EPM-Unifesp está apresentada na Figura 2.

### Tratamento cirúrgico

A conduta padrão no tratamento da gestação ectópica é a cirurgia. Nas situações caracterizadas como abdome agudo hemorrágico com instabilidade hemodinâmica, a laparotomia se impõe. Outras indicações de laparotomia

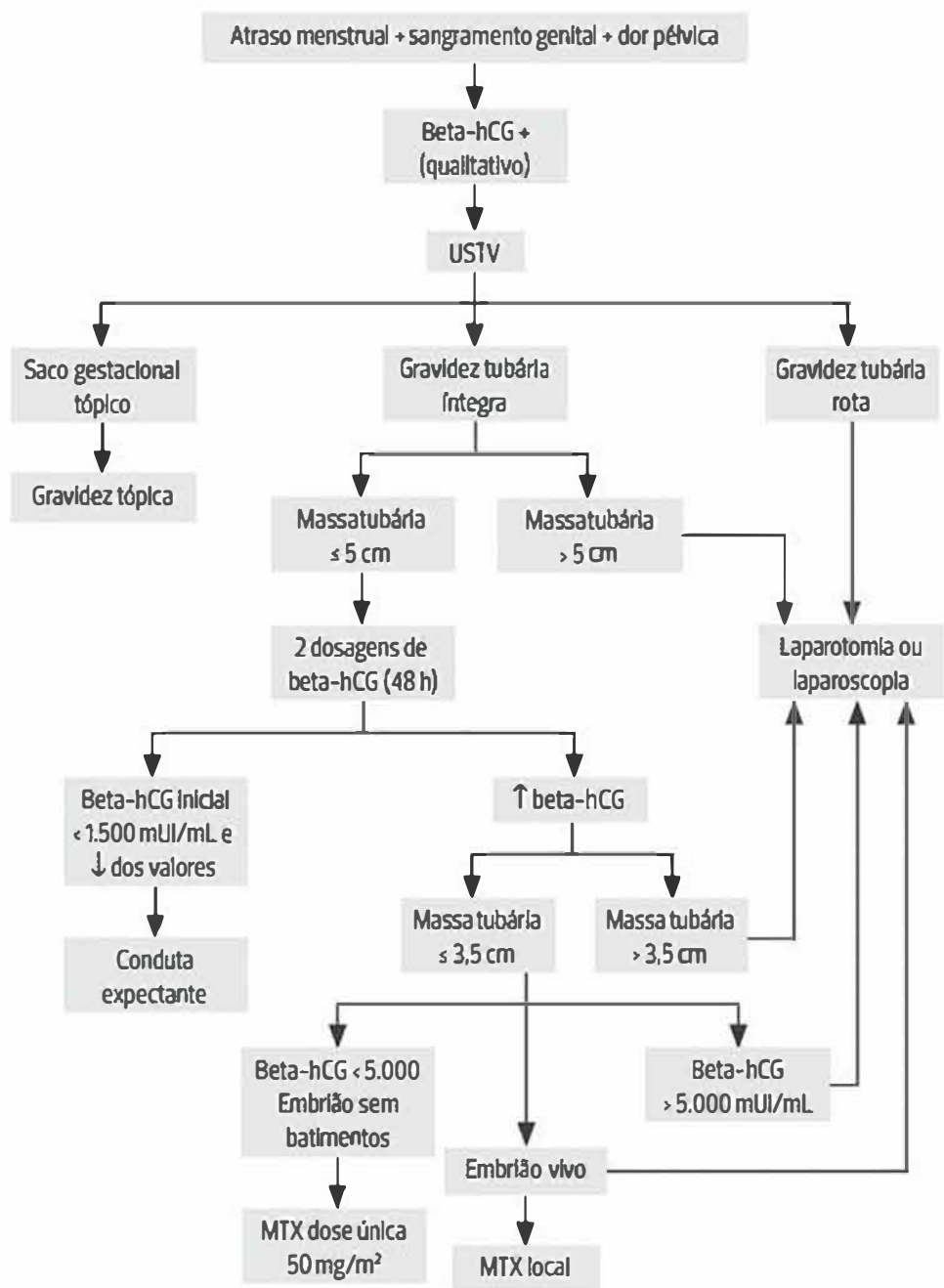


FIGURA 2 Algoritmo adotado na EPM-Unifesp para o tratamento da gravidez ectópica.

USTV: ultrassonografia transvaginal; MTX: metotrexato.



incluem: localização atípica (cervical, abdominal); massas anexiais grandes (> 5 cm) e suspeita de múltiplas aderências. Classicamente, o procedimento cirúrgico indicado é a salpingectomia total, conforme a seguinte técnica: (a) pinçamento do arco vascular tubovárico da mesossalpinge, de fora para dentro; (b) exérese da tuba com tesoura; (c) ligadura das estruturas da mesossalpinge com fio absorvível (Vycril® 2.0); e (d) revisão da hemostasia. Não se recomenda a secção em cunha da porção intramural da tuba, pois a possibilidade de gestação ectópica futura nessa porção é extremamente remota e a perda sanguínea pode ser significativa com o procedimento, além de constituir fator predisponente para a rotura em gestações tópicas subsequentes.

Quando a paciente apresentar estabilidade hemodinâmica, a via preferencial para o tratamento cirúrgico é a laparoscópica.<sup>19</sup> As vantagens são inúmeras, entre elas: menor tempo de internação, recuperação mais rápida e menor custo.

As cirurgias conservadoras são tema de grande controvérsia.<sup>20</sup> A salpingostomia está indicada nos casos em que se pretende preservar a tuba, mas a invasão trofoblástica na serosa pode comprometer a sua preservação. A própria sutura da tuba pode provocar isquemia, diminuição da fibrinólise local e formação de aderências. A persistência de tecido trofoblástico na tuba pode exigir o seguimento dos níveis de beta-hCG no pós-operatório e aumenta o risco de recidiva de gestação ectópica nessa tuba. Em mulheres com gravidez tubária e tuba contralateral saudável, a salpingotomia não melhora significativamente as perspectivas de fertilidade em comparação com a salpingectomia.<sup>21</sup> Além disso, quando o beta-hCG é superior a 5.000 mUI/mL, há maior possibilidade de obstrução tubária, caso seja realizado o tratamento cirúrgico conservador.

Tratamento medicamentoso

O metotrexato (MTX) tem sido utilizado no tratamento medicamentoso da gravidez ectópica desde o final dos anos 1980. O MTX é uma boa opção terapêutica em pacientes selecionadas, com baixas concentrações séricas de beta-hCG.<sup>22,23</sup> Os principais critérios para a sua utilização estão descritos na Tabela 3.<sup>14</sup>

TABELA 3    Critérios para a utilização do metotrexato (MTX) no tratamento da gestação ectópica

Critérios
Indicações
Estabilidade hemodinâmica
Massa anexal com diâmetro < 3,5 cm
Ausência de dor abdominal intensa ou persistente
Possibilidade de acompanhamento até a resolução
Função hepática e renal normais
Desejo de gravidez futura
Concordância por meio de termo de consentimento assinado
Contraindicações
Absolutas
Gravidez intrauterina
Imunodeficiência
Anemia, leucopenia ou trombocitopenia
Disfunção hepática ou renal
Vigência de doença pulmonar ou úlcera péptica
Sensibilidade prévia ao MTX
Amamentação
Relativas
Presença de atividade cardíaca embrionária
Beta-hCG inicial > 5.000 mUI/mL
Declínio do beta-hCG no intervalo de 24 a 48 h antes do tratamento
Recusa em receber transfusão sanguínea
Impossibilidade de acompanhamento até a resolução

Dois esquemas descritos no uso do MTX para tratamento da gravidez ec-  
tópica estão apresentados na Tabela 4. A preferência é pelo esquema em dose  
única,<sup>24</sup> por ser mais simples e com menos efeitos colaterais. Entretanto, 15 a  
20% podem necessitar de uma segunda dose de MTX.<sup>25</sup>

Antes de iniciar o tratamento com MTX, devem ser solicitados e anali-  
sados os seguintes exames: hemograma completo, enzimas hepáticas, crea-  
tinina, tipagem sanguínea ABO e Rh e radiografia de tórax na suspeita de  
problemas pulmonares. Por ser um antagonista do ácido fólico, o MTX inibe  
a síntese de DNA e a reprodução celular. No esquema de múltiplas doses, é  
necessário administrar ácido folínico (leucovorina) para reduzir a toxicida-  
de do medicamento.

TABELA 4 Esquemas para tratamento da gestação ectópica com o metotrexato (MTX)

Esquema	Acompanhamento	Resultado esperado
Dose única MTX 50 mg/m <sup>2</sup> , IM	Dosagem de beta-hCG: No início, 4º e 7º dia e seguimento posterior com dosagens semanais até ficarem negativas	↓ do beta-hCG > 15% entre o 4º e o 7º dia  Se a ↓ for < 15%: nova dose de MTX 50 mg/m <sup>2</sup> , IM, no 7º dia e realizar mesmo acompanhamento
Múltiplas doses MTX 1 mg/kg, IM, nos dias 1, 3, 5 e 7  Leucovorina 0,1 mg/kg nos dias 2, 4, 6 e 8	Dosagem de beta-hCG: No início, e antes de cada dose de MTX e seguimento posterior com dosagens semanais até ficarem negativas	Quando houver ↓ do beta-hCG > 15% nas dosagens sucessivas, suspender as doses futuras do MTX  Considerar insucesso quando ↓ do beta-hCG < 15% ou aumento de valores entre o 5º e o 7º dia

IM: Intramuscular.

No esquema de múltiplas doses, o insucesso no tratamento pode ser caracterizado quando houver queda dos valores de beta-hCG inferior a 15% ou aumento de valores entre o 5º e o 7º dia do esquema. Nessas situações, a conduta a ser adotada deve ser individualizada, caso a caso.

Nos dois esquemas, o seguimento das dosagens semanais do beta-hCG deve apresentar níveis em declínio, até se negativarem, o que ocorre, em geral, em 3 semanas. Casos com títulos iniciais muito elevados podem demorar até 8 semanas para se tornarem negativos. Quando houver manutenção ou aumento dos valores de beta-hCG, pode haver persistência de tecido trofoblástico. É descrito índice de sucesso do tratamento com MTX de 89%.

Nos casos de localização atípica da gravidez ectópica, como a gestação intersticial, no colo ou na cicatriz de cesariana, que cursam geralmente com elevados valores de beta-hCG, o protocolo com múltiplas doses é o mais indicado.

Os seguintes cuidados devem ser tomados, para o tratamento com MTX:

- manter abstinência sexual até o beta-hCG ficar indetectável;
- evitar exames pélvicos durante a terapêutica com MTX;
- não consumir bebidas alcoólicas;
- não utilizar aspirina para dor, prescrever paracetamol;
- evitar alimentos ricos em ácido fólico;
- evitar alimentos que produzam gases, por causarem dor abdominal;
- evitar exposição ao sol (dermatites);
- não engravidar antes do desaparecimento da ectópica na USTV e no período de 3 meses após o MTX (risco de teratogenicidade).

Em geral, o tratamento com MTX é seguro e efetivo. Nas pacientes Rh-negativo, deve ser administrada a imunoglobulina anti-D. Efeitos colaterais incluem: distensão abdominal, irritação gástrica, náuseas, vômitos, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite. Esses efeitos colaterais são

relatados em aproximadamente 30% das pacientes submetidas ao tratamento com dose única e 40%, quando se utiliza esquema com múltiplas doses. É recomendável evitar a associação com anti-inflamatórios não esteroides, pois a interação com MTX pode causar supressão de medula, anemia aplásica ou toxicidade gastrointestinal. Complicações maiores, até risco de morte, foram relatadas com o uso do MTX.

A dor abdominal após tratamento com MTX pode surgir em até 40% dos casos, entre o 3º e o 7º dia, com melhora da dor em 4 a 12 horas após o seu início. Nos casos de dor em maior intensidade, o exame clínico e a USTV podem auxiliar no diagnóstico de rotura tubária. Sinais de falha do tratamento ou suspeita de rotura tubária são situações que indicam o abandono do tratamento clínico, principalmente instabilidade hemodinâmica, aumento da dor abdominal e elevação do beta-hCG após MTX. A falha do tratamento com MTX é descrita em até 20% dos casos. O parâmetro mais promissor para prever o sucesso do tratamento com o MTX é o valor inicial do beta-hCG.

O MTX pode ainda ser administrado localmente na tuba uterina, na dose de 1 mg/kg, em procedimento guiado pela USTV e sob sedação. No entanto, o tratamento sistêmico é de maior praticidade e não invasivo. A principal indicação é nas situações com presença de embrião vivo e na gestação ectópica de localização atípica.

### **Localização atípica da gestação ectópica**

As gravidezes ectópicas não tubárias correspondem a menos de 10% dos casos. A morbidade é, em geral, elevada. As localizações mais frequentes são: intersticial, cervical, na cicatriz da cesariana, ovariana e abdominal. Nesses casos, a conduta deve ser individualizada, considerando-se o desejo reprodutivo e os riscos de eventual tratamento, clínico ou cirúrgico.

### Gravidez intersticial

É aquela em que o ovo se implanta na porção intersticial da tuba, apresenta elevada morbidade, e a taxa de mortalidade materna é de 2 a 2,5%. É rara, correspondendo a cerca de 2 a 3% das gestações ectópicas.<sup>26</sup> Cursam com elevados valores de beta-hCG, e o diagnóstico pela USTV pode ser difícil, pois pode-se confundir com a gestação intrauterina excentricamente posicionada na cavidade. A rotura pode ocorrer em aproximadamente 20 a 50% dos casos.<sup>27</sup> Nos casos em que o embrião está vivo, o tratamento local com cloreto de potássio (KCl) e MTX é indicado. Quando o embrião está morto, com elevados valores de beta-hCG, o regime de múltiplas doses do MTX é a preferência para terapêutica.<sup>28</sup> A ressecção cirúrgica da região cornual também pode ser realizada nas situações de emergência com rotura. Nesses casos, a mulher deve ser orientada sobre o maior risco de rotura uterina em gestação subsequente.

### Gravidez cervical

É aquela em que o ovo se implanta no canal do colo uterino. É a mais rara, representando cerca de 0,4% dos casos. Apresenta elevadas morbidade e mortalidade, pois o colo é ricamente vascularizado e a hemorragia pode ser intensa. A etiologia não é bem conhecida, mas alguns fatores predisponentes incluem: curetagens uterinas e cesarianas prévias, síndrome de Asherman, antecedente de cirurgias no útero ou no colo e fertilização *in vitro*. O diagnóstico é suspeitado pela clínica e confirmado pela USTV. Ao exame vaginal, o colo pode se apresentar aumentado e congesto, com tumoração dolorosa (colo em tonel). Na USTV, os achados incluem: cavidade uterina vazia, eco endometrial espessado (reação decidual), útero em formato de ampulheta, canal do colo aumentado, saco gestacional no canal, presença ou não de batimentos cardíacos embrionários, tecido placentário circundando o saco gestacional e orifício interno do colo fechado.

A histerectomia era a opção terapêutica há alguns anos. Atualmente, o tratamento conservador tem sido mais utilizado<sup>29</sup> e pode se valer de uma das seguintes propostas: tamponamento com balão intracervical após a curetagem, podendo ser utilizada a embolização ou a ligadura arterial uterina para redução do suprimento sanguíneo local, exérese do tecido trofoblástico por ressecção histeroscópica, cervicotomia, injeção local de MTX, KCl ou prostaglandinas e quimioterapia sistêmica com MTX.

#### Gravidez em cicatriz de cesariana

É uma forma rara de gravidez ectópica, mas o aumento da taxa de cesáreas pode contribuir para aumento de sua incidência.<sup>30</sup> O diagnóstico é efetuado pela USG e ressonância magnética.<sup>31</sup>

#### Gravidez ovariana e abdominal

Corresponde a 1,4% das gestações ectópicas. Essas gestações podem passar despercebidas até avançada idade gestacional e frequentemente resultam em hemorragia grave. No diagnóstico precoce, o tratamento cirúrgico pode ser por laparoscopia ou laparotomia. O tratamento com MTX é utilizado de forma esporádica.<sup>32</sup> Muitas vezes o diagnóstico é realizado no intraoperatório e o risco de mortalidade materna é elevado.<sup>33</sup>

#### Gravidez heterotópica

É a situação caracterizada pela combinação de gravidez tópica e ectópica. A incidência é de 1:30.000 gestações, mas aumenta nos casos de fertilização *in vitro* (FIV).<sup>34</sup> Cerca de metade dos casos é diagnosticada na rotura tubária. A conduta mais utilizada é a cirúrgica, preferencialmente pela via laparoscópica, quando a tuba está íntegra.<sup>35</sup> O tratamento medicamentoso com MTX está contraindicado.

### Conduta expectante

Com o melhor conhecimento da evolução natural da gestação ectópica, a conduta conservadora expectante passou a ser opção em casos selecionados. Algumas podem evoluir espontaneamente para abortamento tubário e reabsorção, sem rotura ou sangramento importante. Os critérios para que possa ser adotada a conduta expectante incluem: estabilidade hemodinâmica, declínio dos valores de beta-hCG no intervalo de 24 a 48 horas na ausência de tratamento (indica gestação em involução) e USTV indicando ausência de atividade cardíaca embrionária.<sup>36,37</sup> Além disso, o diâmetro da massa tubária não deve ultrapassar 5 cm. O valor máximo do beta-hCG que permita a conduta expectante é controverso, mas adota-se o limite de 1.500 mUI/mL.<sup>14</sup> Quando os critérios são bem aplicados, a taxa de sucesso pode chegar a 96%, com 78% de permeabilidade tubária.<sup>38</sup>

### Futuro reprodutivo

A recorrência da gestação ectópica é de aproximadamente 15%. Muitos fatores influenciam a fertilidade da mulher após a gestação ectópica. Não existe consenso na literatura sobre a eficácia da salpingectomia ou da salpingostomia em relação ao futuro reprodutivo. A história prévia de infertilidade prejudica o prognóstico reprodutivo. O valor do beta-hCG é o principal parâmetro a refletir o grau de invasão trofoblástica: quando atinge valores acima de 5.000 mUI/mL, relaciona-se com a obstrução tubária no tratamento conservador medicamentoso.<sup>39</sup> Portanto, após o tratamento conservador, recomenda-se a realização da histerossalpingografia para investigação da permeabilidade tubária e posterior orientação da mulher quanto ao planejamento reprodutivo.



### **Doença trofoblástica gestacional (DTG)**

A DTG compreende uma série de anormalidades caracterizadas pela proliferação anormal do tecido trofoblástico da placenta. A mola hidatiforme, comumente conhecida como gestação molar, corresponde a 80% de todas as DTG.<sup>40</sup>

#### **Mola hidatiforme**

Existem dois tipos de gestações molares: a mola hidatiforme completa e a mola hidatiforme parcial. Ambas apresentam potencial para transformação em neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).<sup>41</sup>

A incidência da mola hidatiforme é difícil de ser estabelecida, varia nas diferentes partes do mundo, girando em torno de 1 caso para 2.000 gestações (MS, 2012). Os principais fatores de risco são os extremos de idade materna ( $\leq 15$  anos e  $> 35$  anos) e a história prévia de mola. O risco de repetição de mola hidatiforme é cerca de 1 a 2%. A recorrência após duas gestações molares varia de 15 a 20%.<sup>42,43</sup>

#### **Mola completa**

A mola completa decorre da fertilização de um óvulo vazio (anucleado), sem material cromossômico materno. Ocorre duplicação do DNA paterno, resultando em cariótipo 46,XX, também chamado de dissomia uniparental. Menos de 10% podem apresentar cariótipo 46,XY quando ocorre a fertilização de um óvulo vazio por dois espermatozoides. Pela origem exclusivamente androgenética, não há formação de embrião.

#### **Mola parcial ou incompleta**

A mola parcial decorre da fertilização de um óvulo normal por dois espermatozoides, apresentando cariótipo triploide, com 69 cromossomos. Difere da mola completa, pois apresenta tecido embrionário ou mesmo embrião

macroscopicamente visível. Nas raras ocasiões em que o feto se desenvolve, ele apresenta múltiplas anomalias congênitas e restrição de crescimento, decorrentes da triploidia.

### Histopatologia

As características da mola completa são: edema acentuado e generalizado dos vilos, hiperplasia trofoblástica difusa e intensa, atipia difusa do sítio de implantação trofoblástico e ausência de embrião. Macroscopicamente, observam-se inúmeras vesículas translúcidas, que representam os vilos com aparência hidrópica.

Na mola parcial, as características esperadas incluem: vilos coriônicos de tamanhos variados com dilatação e hiperplasias focais. Apresentam contornos denteados e inclusões trofoblásticas no seu estroma. Há atipia suave do sítio de implantação trofoblástica.

### Quadro clínico

Clinicamente, os dois tipos de gestação molar diferem na forma clínica de apresentação, nos achados laboratoriais e no prognóstico. A mola completa cursa com sangramento genital (84%), aumento do volume uterino (50%) e elevadas concentrações de beta-hCG.<sup>44</sup> A mola parcial tende a apresentar sinais de abortamento retido ou incompleto, sem aumento significativo do volume uterino e níveis do beta-hCG não muito elevados. Sinais subjetivos de gravidez podem estar presentes, como engurgitamento mamário, sonolência, náuseas e vômitos. Cistos tecaluteínicos podem ocorrer em 15 a 25% das gestações molares, resultantes da hiperestimulação pelo hCG em excesso; são bilaterais, multiloculados e podem se associar à ascite; e, quando maiores que 5 cm, apresentam pior prognóstico para a persistência da doença. Os cistos regredem espontaneamente após o esvaziamento molar. Outras

manifestações menos comuns da mola hidatiforme incluem: anemia, pré-eclâmpsia precoce, hiperêmese, hipertireoidismo e falência respiratória por embolização trofoblástica.

Atualmente, em virtude do avanço tecnológico e do maior acesso à US, a maioria das molas hidatiformes, completas e parciais, manifesta-se com quadro clínico de gravidez precoce inviável. O quadro típico, com sangramento uterino e eliminação de vesículas, ocorre depois da 10ª semana de gestação.

### Diagnóstico

O diagnóstico da mola hidatiforme baseia-se no quadro clínico, teste de gravidez positivo, US e exame histopatológico.

O hCG é produzido pelo sinciciotrofoblasto, e, na mola hidatiforme, a concentração do hCG costuma ultrapassar dois múltiplos da mediana do valor esperado para a idade gestacional. Valores do beta-hCG superiores a 100.000 mUI/mL, em vigência de sangramento genital, sugerem fortemente mola hidatiforme completa. A mola parcial cursa com valores de beta-hCG semelhantes à da gestação não molar.

A USTV é o método de escolha para o diagnóstico. Na mola completa, o achado mais frequente consiste na imagem intrauterina de massa ecogênica, com aspecto heterogêneo e áreas hipoeóicas ao seu redor. O aspecto no início da gestação molar nem sempre é específico e pode ser confundido com quadro de abortamento incompleto. Com o avanço da gestação molar, surgem as áreas anecoicas, representando os vilos hidrópicos, descritas como imagem em "favos de mel" ou "flocos de neve". Os cistos tecaluteínicos são facilmente reconhecidos na USTV. Na mola parcial, a placenta é grande em relação à cavidade uterina, com áreas hipoeóicas de aspecto cístico, difusamente distribuídas. Há embrião ou feto portador de malformações, com

ou sem atividade cardíaca. Em grande número de casos, há apenas o saco gestacional vazio.

O diagnóstico diferencial se faz com abortamento retido, leiomioma uterino e hematometra organizado. É de grande auxílio a dosagem de beta-hCG quantitativo.

### Tratamento

Antes do tratamento cirúrgico, que consiste no esvaziamento molar, é importante a atenta avaliação clínica da paciente, buscando corrigir eventuais complicações: anemia, hipertireoidismo e hipertensão arterial. Exames subsidiários pré-esvaziamento molar incluem: dosagem quantitativa de beta-hCG, hemograma completo, exames de função hepática e tireoidiana, tipagem sanguínea e radiografia de tórax. É importante contar com reserva de sangue para eventual necessidade de hemotransfusão.

Na técnica operatória preconiza-se o esvaziamento molar por meio da vacuoaspiração uterina. Quando o volume uterino não ultrapassar o tamanho para 12 semanas, dá-se preferência à AMIU. Quando o volume for maior, utiliza-se a aspiração elétrica. O colo é dilatado mecanicamente com velas de Hegar, até número 10. No momento da dilatação, inicia-se infusão de ocitocina (15 UI diluídas em 500 mL de soro glicosado 5%) na velocidade 120 mL/h, o que promove contração uterina e previne perfurações. Complementa-se o esvaziamento com curetagem convencional. Evita-se o uso do histerômetro.<sup>41</sup>

O material extraído do útero deve obrigatoriamente ser encaminhado para exame macro e microscópico. A US pode ser utilizada no intraoperatório para guiar o esvaziamento uterino, principalmente nos casos com úteros volumosos contendo grande quantidade de material trofoblástico. O exame

ultrassonográfico auxilia no posicionamento das cânulas de aspiração e das curetas e permite assegurar o esvaziamento completo do útero.

O diagnóstico precoce e o esvaziamento molar imediato evita episódios de sangramento desnecessário e reduz o risco de embolização trofoblástica, que, apesar de rara, é complicação de elevada morbidade e mortalidade.

O uso de prostaglandinas é reservado para os casos com feto presente. Em geral, é necessária a curetagem após a eliminação do feto, e a perda sanguínea pode ser significativa. Além disso, há risco teórico de aumentar a disseminação hematogênica de células trofoblásticas.

As pacientes com tipagem Rh negativo devem receber a imunoglobulina anti-D.

### Seguimento pós-molar

O controle pós-molar visa à detecção precoce da recorrência da doença ou evolução para a NTG.<sup>45</sup> Na EPM-Unifesp, após o esvaziamento molar, orientam-se retornos e dosagens quinzenais de beta-hCG quantitativo. Se houver aumento ou estabilização dos níveis de beta-hCG, as dosagens são semanais. Após duas medidas com valores indetectáveis, abaixo de 5 mUI/mL, o intervalo das dosagens passa a ser mensal. Estende-se o seguimento por 6 meses após o primeiro exame indetectável.<sup>41,46</sup> Outros protocolos sugerem dosagens seriadas semanais de beta-hCG até que três resultados consecutivos se apresentem negativos.<sup>1</sup> A contracepção hormonal oral combinada deve ser recomendada durante o seguimento pós-molar.

O uso de quimioterapia profilática tem sido sugerida para pacientes portadoras de mola completa de alto risco em locais em que a dosagem de beta-hCG não é disponibilizada, o que inviabiliza o controle adequado. Nessas situações, utiliza-se o MTX (50 mg/m<sup>2</sup>) ou a actinomicina D.<sup>47</sup>

### **Descolamento corioamniótico**

Caracteriza-se por sangramento genital de pequena intensidade em que, no exame ultrassonográfico, constata-se imagem de descolamento corioamniótico. Em geral, a evolução é boa, não representando quadro gravematerno ou ovular. A conduta é conservadora e consiste em recomendar as mesmas orientações dos casos de abortamento evitável.<sup>1</sup>

### **Considerações finais**

- O abortamento é a mais frequente intercorrência obstétrica.
- A principal manifestação do aborto espontâneo é o sangramento vaginal.
- A gestação ectópica é a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gravidez.
- O diagnóstico da gestação ectópica é clínico, subsidiado pela USTV e pela dosagem quantitativa do beta-hCG.
- O tratamento medicamentoso e a conduta expectante da gestação ectópica estão indicados nas condições específicas.
- Em muitos casos, a mola hidatiforme é precocemente diagnosticada e o diagnóstico pode ser confundido com o abortamento inevitável ou retido.
- A confirmação diagnóstica pelo exame anatomopatológico é essencial e diferencia a mola completa da parcial.
- O controle pós-molar visa à detecção precoce da recorrência da doença ou evolução para a NTG.

### **Referências bibliográficas**

1. Brasil. Ministério da Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 5.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. p.45-52.

2. Mattar R, Traina E, Sun SY. Abortamento. In: Moron AF, Camano L, Kulay L Jr (eds.). *Obstetrícia*. Barueri: Manole, 2011. p.823-34.
3. Barrett JP, Whiteside JL, Boardman LA. Fatal clostridial sepsis after spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2002;99(5 Pt 2):899-901.
4. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 2000; 18(4):433-40.
5. Zhang YX, Zhang YP, Gu Y, Guan FJ, Li SL, Xie JS et al. Genetic analysis of first-trimester miscarriages with a combination of cytogenetic karyotyping, microsatellite genotyping and arrayCGH. *Clin Genet* 2009; 75(2):133-40.
6. Guimarães Filho HA, Mattar R, Pires CR, Araujo Júnior E, Moron AF, Nardozza LM. Prevalence of uterine defects in habitual abortion patients attended on at a university health service in Brazil. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274(6):345-8.
7. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2013; 99(7):1916-22.e1.
8. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41(1):57-86.
9. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD003511.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. p.145-57.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção humanizada ao abortamento: norma técnica/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde. 2005. 36p.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Misoprostol. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 10p.
13. Savaris RF. Abortamento. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA (eds.). *Rotinas em obstetrícia*. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. p.97-109.
14. Elito Jr J, Camano L. Gestação ectópica. In: Moron AF, Camano L, Kulay L Jr (eds.). *Obstetrícia*. Barueri: Manole, 2011. p.847-74.

15. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65(6):1093-9.
16. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound Q* 2004; 20(3):105-17.
17. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):50-5.
18. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(7):770-5.
19. Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, Källfelt B, Lindblom B. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70(4-5):343-8.
20. Odejinmi F, Oliver R. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy. *J Comp Eff Res* 2014; 3(3):241-3.
21. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383(9927):1483-9.
22. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14(4):309-19.
23. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elto Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290(3):417-23.
24. Elto J Jr, Reichmann AP, Uchlyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67(2):75-9.
25. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4):778-84.
26. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72(2):207-15.
27. Soriano D, Vicus D, Mashlach R, Schiff E, Seldman D, Goldenberg M. Laparoscopic treatment of cornual pregnancy: a series of 20 consecutive cases. *Fertil Steril* 2008; 90(3):839-43.



28. Hirsch I., Krissi H, Ashwal E, From A, Wznltzer A, Peled Y. Effectiveness of medical treatment with methotrexate for Interstitial pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54(6):576-80.
29. Hwang JH, Lee JK, Oh MJ, Lee NW, Hur JY, Lee KW. Classification and management of cervical ectopic pregnancies: experience at a single Institution. *J Reprod Med* 2010; 55(11-12):469-76.
30. Uysal F, Uysal A, Adam G. Cesarean scar pregnancy: diagnosis, management, and follow-up. *J Ultrasound Med* 2013; 32(7):1295-300.
31. Elito Júnior J, Araujo Júnior E, Santana EFM, Szejnfeld D, Helfer TM, Nardoza LM et al. Uterine artery embolization with methotrexate infusion as treatment for cesarean scar pregnancy. Case report. *Med Ultrason* 2013; 15(3):240-3.
32. Di Luigi G, Patacchlola F, La Posta V, Bonitatibus A, Ruggeri G, Carta G. Early ovarian pregnancy diagnosed by ultrasound and successfully treated with multidose methotrexate: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39(3):390-3.
33. Poole A, Haas D, Magann EF. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 74(4):249-60.
34. Li XH, Ouyang Y, Lu GX. Value of transvaginal sonography in diagnosing heterotopic pregnancy after in-vitro fertilization with embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(5):563-9.
35. Eom JM, Chol JS, Ko JH, Lee JH, Park SH, Hong JH et al. Surgical and obstetric outcomes of laparoscopic management for women with heterotopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(12):1580-6.
36. Elito Junior J, Camano L. Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis. *Sao Paulo Med J* 2006; 124(6):321-4.
37. Silva PM, Araujo Júnior E, Cecchiño GN, Elito Júnior J, Camano L. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291(4):939-43.
38. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88(3):309-13.
39. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(9):864-7.

40. Sebire NJ, Fokkett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109(1):99-102.
41. Sun SY, Mesquita MRS, Moron AF. Doença trofoblástica gestacional. In: Moron AF, Camano L, Kulay L Jr (eds.). *Obstetrícia*. Barueri: Manole, 2011. p.875-90.
42. Shambhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiol Clin North Am* 2013; 51(6):1023-34.
43. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376(9742):717-29.
44. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996; 335(23):1740-8.
45. Braga A, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med* 2014; 59(5-6):241-7.
46. Sebire NJ, Fokkett M, Short D, Savage P, Stewart W, Thomson M et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *Br J Obstet Gynecol* 2007; 114(6):760-2.
47. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1):112-22.

# 49 Gravidez ectópica

JULIO ELITO JUNIOR

## Introdução

Define-se como gravidez ectópica (GE) a implantação e o desenvolvimento do ovo fora da cavidade corporal uterina. Principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gestação, sua localização mais frequente é a tubária (95% dos casos). Sua incidência vem crescendo nos últimos anos, chegando a um caso para cada 80 a 100 gestações.<sup>1</sup>

## Quadro clínico

No quadro clínico, é preciso dar ênfase, pela frequência e pela gravidade, à gravidez tubária complicada (aborto ou ruptura). A dor, sintoma principal, é sincopal e lancinante na ruptura tubária e em caráter de cólicas no aborto. O hemoperitônio que se estabelece acentua e generaliza a dor a todo o abdome, com ocorrência de náuseas e vômitos. Em alguns casos, há dor escapular. No exame físico geral, destacam-se sinais que caracterizam estado hipovolêmico: palidez cutaneomucosa sem perda sanguínea visível, taquicardia e hipo-

tensão arterial. No exame físico especial, podem-se evidenciar reação peritoneal, descompressão brusca dolorosa e diminuição de ruídos hidroaéreos intestinais. No exame dos genitais internos, há intensa dor – grito de Douglas (sinal de Proust). O útero apresenta-se ligeiramente aumentado e amolecido e, nos anexos, tumoração palpável só é detectada em metade dos casos.

Para evitar que a paciente evolua para quadro grave de abdome agudo hemorrágico por causa da ruptura tubária, é preciso atentar-se para a realização do diagnóstico precoce, ou seja, de gestação tubária íntegra. Nessas situações, a história clínica é pouco esclarecedora, podendo, às vezes, cursar com a tríade clássica de dor abdominal, atraso menstrual e sangramento genital. O exame clínico muitas vezes não é elucidativo. Deve-se lançar mão de exames subsidiários, como a dosagem quantitativa da fração beta do hormônio gonadotrófico coriônico (beta-hCG) e a ultrassonografia transvaginal (USTV).

### Fatores de risco

Pacientes com fatores de risco como gestação ectópica (GE) anterior, cirurgia tubária prévia (esterilização feminina, reanastomose tubária), infertilidade, doença inflamatória pélvica, endometriose, uso de dispositivo intrauterino (DIU), anticoncepção de emergência e tabagismo devem receber cuidados especiais.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico precoce da GE é importante para reduzir o risco de ruptura tubária, além de melhorar o sucesso das condutas conservadoras.

Atraso menstrual, sangramento genital e/ou dor abdominal são sintomas sugestivos de GE. Nesses casos, deve ser realizado acompanhamento cuidadoso até o diagnóstico ser elucidado. Na paciente de risco para GE, hemodinamicamente estável, a doença deve, em geral, ser diagnosticada de forma não invasiva pela ultrassonografia, isto é, sem a necessidade da laparoscopia

e fundamentalmente antes de ocorrer a ruptura tubária. O diagnóstico precisa ser complementado com a realização de exames subsidiários como a evolução dos títulos de beta-hCG e a USTV e, excepcionalmente, com a curetagem uterina, realizada com o objetivo de verificar a presença da reação de Arias-Stella ou descartar o diagnóstico mediante a presença de restos ovulares.

O emprego da ultrassonografia no diagnóstico da GE deve ser realizado de preferência via transvaginal. O exame consiste em primeiro analisar a cavidade uterina, com o intuito de descartar uma gravidez tópica pela visualização do saco gestacional ou de restos ovulares. A USTV consegue visualizar o saco gestacional intrauterino com 5 semanas de atraso menstrual. Posteriormente, devem ser avaliados os ovários, procurando identificar, sempre quando possível, o corpo lúteo. Por fim, o exame consiste em analisar a presença de massa anexial, que deve ser caracterizada conforme o seu aspecto (hematossalpinge, anel tubário e embrião vivo). É frequente o achado de líquido livre na cavidade peritoneal. Em alguns casos em que o beta-hCG é positivo e a USTV não consegue identificar a localização da gestação, ou seja, não se visualiza saco gestacional na cavidade uterina nem massa anexial, define-se como gravidez de localização desconhecida. Nessas situações, devem-se associar, na investigação, os valores quantitativos de beta-hCG, cujo valor discriminatório é 2.000 mUI/mL – ou seja, com valores superiores a esse, a gestação intrauterina deveria ser confirmada à USTV. A ausência de imagem de gestação tópica com valores de beta-hCG acima da zona discriminatória é indicativa de gestação anormal, exceto nos casos de gravidez múltipla. Contudo, se os valores iniciais de beta-hCG forem inferiores aos da zona discriminatória e a USTV não visualizar gravidez tópica ou ectópica, é necessária a dosagem seriada de beta-hCG. Os valores de beta-hCG tendem a aumentar a cada 48 horas na gravidez tópica viável; o ritmo de evolução é o aumento de 53% ou mais dos valores de beta-hCG em 2 dias.<sup>2</sup>

Quando os valores de beta-hCG ultrapassarem o valor discriminatório, a USTV deve ser realizada para documentar a presença ou a ausência de gravidez intrauterina. A ausência de saco gestacional tópico com beta-hCG acima da zona discriminatória, ou com curva de evolução anormal, ou títulos em declínio, sugere uma gravidez inviável; na maioria dos casos, a USTV consegue distinguir a GE de um abortamento. Esses conceitos estão resumidos no fluxograma de diagnóstico não invasivo da GE, demonstrado na Figura 1.

### Tratamento

Com o aprimoramento do diagnóstico da GE, realizado de forma mais precoce e, em geral, com métodos não invasivos, a apresentação clínica da GE tem mudado de uma situação de risco à vida, com necessidade de cirurgia de emergência, para outra com condições mais favoráveis e com emprego de condutas mais conservadoras. Esse cenário resultou em uma grande mudança na conduta, com mais opções terapêuticas. Entre elas, destacam-se a cirurgia (salpingectomia ou salpingostomia via laparotômica ou laparoscópica) e o tratamento clínico (conduta expectante e tratamento medicamentoso com metotrexato [MTX] sistêmico ou local guiado por USTV).

### Tratamento cirúrgico

A cirurgia é a conduta padrão no tratamento da GE. A laparotomia deve ser realizada nos casos de ruptura tubária com instabilidade hemodinâmica; nas outras situações, a via preferencial é a laparoscópica, por inúmeras vantagens – entre elas, menor tempo de internação, recuperação mais rápida e menores custos.

A salpingectomia está indicada nos seguintes casos: pacientes com prole constituída, lesão tubária irreparável, tentativas de salpingostomia com sangramento persistente, recidiva de GE na mesma tuba e títulos de beta-hCG

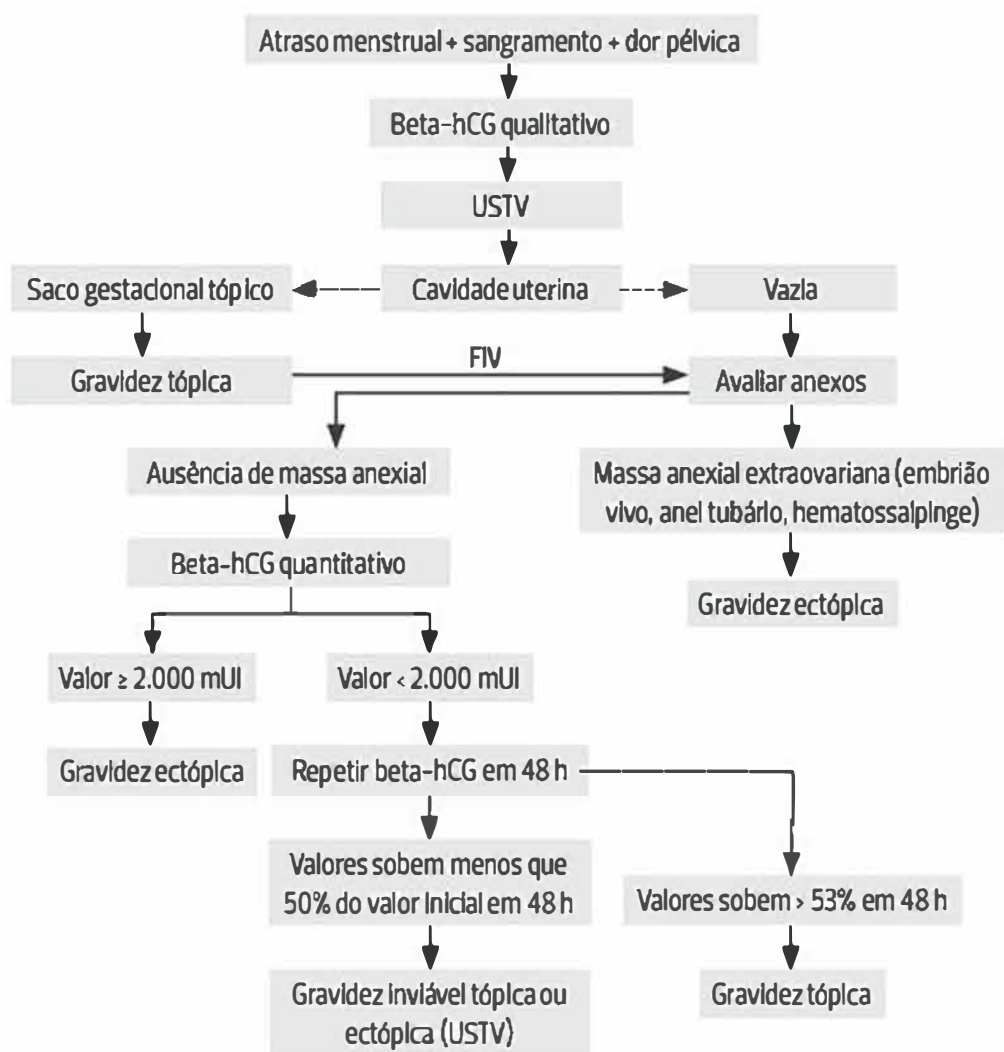


FIGURA 1 Associação entre beta-hCG e ultrassonografia.

USTV: ultrassonografia transvaginal; FIV: fertilização *in vitro*.

Fonte: Elito Jr I et al., 2005;<sup>3</sup> Elito Jr et al., 2008.<sup>4,18</sup>

muito elevados. Estudos demonstraram que valores superiores a 5.000 mUI/mL estão associados à invasão do trofoblasto na serosa da tuba, comprometendo sua preservação.<sup>5,6</sup>

A salpingostomia está indicada nos casos em que se pretende preservar a fertilidade. Teoricamente, a salpingostomia, em comparação com a salpingectomia, procura manter a integridade da tuba e, destarte, a capacidade reprodutiva. Um dos riscos da cirurgia conservadora é a persistência de tecido trofoblástico (3 a 20%), portanto é importante, no pós-operatório, acompanhar a evolução dos títulos de beta-hCG – quando em declínio requerem apenas acompanhamento, mas, quando em ascensão, indica-se tratamento com dose única de MTX ( $50 \text{ mg/m}^2$ , via intramuscular [IM]).<sup>4</sup>

### Conduta expectante

A conduta expectante surgiu após o conhecimento pormenorizado da história natural da GE, pois muitas evoluem espontaneamente para abortamento tubário e reabsorção, sem que haja sangramento importante ou ruptura da tuba.

Os principais critérios para adoção da conduta expectante são: estabilidade hemodinâmica, declínio dos títulos de beta-hCG no intervalo de 24 a 48 horas sem tratamento, beta-hCG  $< 2.000 \text{ mUI/mL}$ , USTV com ausência de embrião vivo, massa tubária inferior a 5,0 cm e desejo de gravidez futura. O título máximo de beta-hCG é controverso. Elito et al. demonstraram que a média de beta-hCG nessa conduta foi de  $648,8 + 754,7 \text{ mUI/mL}$ . Dessa forma, recomenda-se a conduta expectante nos casos com títulos da beta-hCG baixos, inferiores a  $2.000 \text{ mUI/mL}$ .<sup>7</sup>

Há uma certa lacuna na literatura médica em relação à eficácia da conduta expectante no tratamento da GE, uma vez que essa entidade representa a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gravidez. A opção por essa conduta sem uma evidência científica consistente gera receio em muitos médicos obstetras. Até o momento, existem poucos estudos randomizados e duplo-cegos publicados avaliando a efetividade da conduta expectante na gravidez tubária. Foi realizado estudo duplo-cego randomizado



na disciplina de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Critérios de inclusão no estudo foram: estabilidade hemodinâmica, beta-hCG inicial < 2.000 mUI/mL, títulos de beta-hCG em declínio em 48 horas, massa anexial < 5,0 cm, desejo de gravidez futura, termo de consentimento assinado. Critério de exclusão: embrião vivo. As pacientes foram divididas em dois grupos, e em 10 casos foi administrado MTX 50 mg/m<sup>2</sup>, IM, em dose única, e no outro grupo, constituído por 13 pacientes, foi prescrito o placebo, IM. Após a medicação, o acompanhamento foi feito por meio da dosagem de beta-hCG no 4º e no 7º dia. Quando a queda foi > 15% nesse intervalo (4º e 7º dia), a paciente foi acompanhada com dosagens semanais de beta-hCG até os títulos ficarem negativos. O critério de sucesso do tratamento foi quando a dosagem de beta-hCG ficou negativa. A falha do tratamento ocorreu quando houve necessidade de cirurgia por rotura tubária e/ou queda < 15% de beta-hCG entre o 4º e o 7º dia, o que indica persistência do tecido trofoblástico. Como resultados, os autores observaram que o sucesso do tratamento nas pacientes que receberam o placebo foi de 92,3% (12/13) e no grupo MTX foi de 90% (9/10), não havendo significância estatística ( $p > 0,99$ ). O tempo para que os títulos de beta-hCG se tornassem negativos foi de  $22 \pm 15,4$  dias no grupo MTX, enquanto no grupo placebo foi de  $20,6 \pm 8,4$  dias ( $p = 0,80$ ). Como conclusão, esse estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa no tratamento com MTX e placebo, com taxas de sucesso e tempo necessário para os títulos de beta-hCG se tornarem negativos semelhantes. Assim sendo, a conduta expectante mostra-se equivalente ao MTX, porém sem os riscos desse quimioterápico.<sup>8</sup>

Elito et al. obtiveram 96% de sucesso quando adotaram a conduta expectante em 200 pacientes com declínio de beta-hCG, e a permeabilidade tubária avaliada pela histerossalpingografia após resolução da gravidez tubária foi de 78%.<sup>9</sup>

### Tratamento medicamentoso

Protocolos para o tratamento medicamentoso da GE com MTX foram estabelecidos no final da década de 1980. Os principais critérios para sua indicação são: estabilidade hemodinâmica, diâmetro da massa anexial  $\leq 3,5$  cm, ausência de dor abdominal, desejo de gravidez futura e termo de consentimento assinado. As contraindicações são: gravidez intrauterina; imunodeficiência; anemia, leucopenia (leucócitos  $< 2.000$  células/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (plaquetas  $< 100.000$ ); sensibilidade prévia ao MTX, na vigência de doença pulmonar; disfunção importante hepática e renal; amamentação; imagem de GE com embrião apresentando batimentos cardíacos; beta-hCG inicial  $> 5.000$  mUI/mL; declínio dos títulos de beta-hCG no intervalo de 24 a 48 horas antes do tratamento; recusa em receber transfusão sanguínea; e impossibilidade de dar continuidade ao acompanhamento. Antes de iniciar a terapêutica, devem-se realizar os exames de rotina: hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea ABO-Rh.<sup>10</sup>

Existem dois esquemas consagrados para ministração do MTX: o de dose única e o de múltiplas doses. No primeiro, o MTX é ministrado na dose de 50 mg/m<sup>2</sup> via IM. O acompanhamento se faz por dosagens de beta-hCG, realizadas no 4º e no 7º dia após o emprego do medicamento. As pacientes com redução dos títulos de beta-hCG acima de 15%, apurada entre o 4º e o 7º dia, apresentam bom prognóstico, devendo ser acompanhadas com dosagens semanais de beta-hCG até se atingirem os níveis pré-gravídicos. Quando a redução for menor que 15%, no 7º dia após o emprego do MTX, é ministrada nova dose de MTX, seguindo a mesma sistematização predita. Caso não ocorra queda dos títulos, pode ser administrada até uma terceira dose de MTX.<sup>10</sup>

O protocolo de múltiplas doses consiste na aplicação de MTX, IM, na dose de 1 mg/kg (nos dias 1, 3, 5 e 7), alternando com leucovorina (ácido folínico) na dose de 0,1 mg/kg (nos dias 2, 4, 6 e 8). O acompanhamento é feito com

dosagem de beta-hCG no dia da aplicação inicial do MTX e sempre realizada antes de uma nova aplicação de MTX. Caso os títulos caiam mais do que 15% nesse intervalo, não é necessária nova dose de MTX – nesse protocolo, não se deve administrar mais que quatro doses de MTX. O insucesso do tratamento é caracterizado por queda inferior a 15% dos títulos de beta-hCG após a última dose de MTX. Aproximadamente 50% das pacientes não necessitam do tratamento completo de quatro doses do MTX.<sup>10</sup>

O acompanhamento nos dois protocolos (dose única e de múltiplas doses), quando os títulos estão em declínio, é feito com a dosagem semanal de beta-hCG até os títulos ficarem negativos. Em geral, isso acontece em 4 semanas. No entanto, casos com títulos iniciais de beta-hCG elevados podem necessitar de 6 a 8 semanas para os níveis regredirem.<sup>10</sup>

Diversos estudos publicados demonstraram a eficácia de ambos os esquemas de tratamento com MTX. Artigo de revisão concluiu que o sucesso do tratamento medicamentoso com MTX oscila de 78 a 96% em pacientes selecionadas. Após o tratamento, a porcentagem de permeabilidade tubária avaliada pela histerossalpingografia é de 84%. O índice de gravidez intrauterina é de 65%, e a recidiva de ectópica, 13%.<sup>10</sup>

A vantagem da dose única é de se tratar de uma conduta mais simples, com menos efeitos colaterais e, em geral, ser a primeira opção nos casos de gravidez tubária quando, na maioria dos casos, os títulos de beta-hCG são inferiores a 5.000 mUI/mL. Contudo, nos casos de localização atípica da GE, como a gestação intersticial, cervical ou a da cicatriz de cesárea, que, em geral, cursam com títulos de beta-hCG elevados, superiores a 5.000 mUI/mL, o protocolo com múltiplas doses é imperativo e sua indicação é reforçada por causa da alta morbimortalidade, além do problema de as intervenções cirúrgicas serem mutiladoras.

Recomenda-se evitar durante o tratamento: relações sexuais até os títulos de beta-hCG ficarem negativos, exposição solar para diminuir o risco de dermatites pelo MTX, bebidas alcoólicas, ácido acetilsalicílico, alimentos e vitaminas que contenham ácido fólico. Deve-se também evitar nova concepção até o desaparecimento da GE na USTV, e por período de 3 meses após a utilização do MTX (risco de teratogenicidade).<sup>10</sup>

A USTV seriada após o tratamento com MTX é desnecessária, pois as alterações detectáveis no exame são incapazes de demonstrar ou prever a falha do tratamento, exceto quando existe suspeita de ruptura tubária recente. Os efeitos adversos mais observados do tratamento com MTX são distensão abdominal, aumento de beta-hCG entre o 1º e o 4º dia após o MTX, sangramento genital e dor abdominal. Os efeitos colaterais mais relatados são irritação gástrica, náusea, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite.<sup>10</sup>

Apesar de os resultados com o tratamento medicamentoso serem muito favoráveis, com índices ao redor de 80%, a falha de 20% é preocupante. Para minimizar essa situação, diversos pesquisadores têm estudado os fatores preditivos de sucesso do tratamento com MTX.

Entre os parâmetros orientadores, destacam-se o aumento dos títulos de beta-hCG em 48 horas,<sup>11</sup> e os parâmetros ultrassonográficos, como diâmetro da massa anexial, aspecto da imagem à USTV (hematossalpinge, anel tubário e embrião vivo), espessura endometrial,<sup>12</sup> líquido livre na cavidade peritoneal e vascularização da massa anexial avaliada pelo Doppler colorido.<sup>3,10,12</sup>

De todos esses parâmetros, o mais promissor para prever o sucesso é o título inicial de beta-hCG. Não existe consenso na literatura em relação ao valor de corte. Revisão sistemática incluindo trabalhos que correlacionaram os valores de beta-hCG com a falha do tratamento concluiu que o risco de

insucesso é 5,4 vezes maior quando os valores de beta-hCG são superiores a 5.000 mUI/mL.<sup>13</sup>

Os parâmetros orientadores de falha do tratamento mais comuns são: embrião vivo, beta-hCG inicial > 5.000 mUI/mL, massa anexial com diâmetro maior do que 4 cm, presença de líquido livre na cavidade peritoneal e aumento acima de 50% dos títulos da beta-hCG em 48 horas antes do MTX.<sup>10</sup>

Com o intuito de minimizar os riscos, foi elaborado o Índice Orientador de Elito-Camano para o tratamento sistêmico com a dose única de MTX (Tabela 1). Quando o escore for superior a cinco, a situação é muito favorável para a realização do tratamento sistêmico da GE com dose única de MTX. Quando o escore for inferior ou igual a cinco, não se aconselha o tratamento sistêmico, mas a videolaparoscopia com a possibilidade, dependendo das condições da pelve, de se realizar cirurgia conservadora.<sup>3</sup>

TABELA 1 Índice Orientador de Elito-Camano do tratamento sistêmico com dose única de metotrexato (50 mg/m<sup>2</sup>, IM)

Parâmetros	Pontuação		
	0	1	2
Beta-hCG (mUI/mL)	> 5.000	1.500 a 5.000	< 1.500
Aspecto da Imagem ecográfica	Embrião vivo	Anel tubário	Hematossalpinge
Diâmetro máximo da massa anexial (cm)	> 3,0 a 3,5	2,6 a 3,0	< 2,5
Doppler colorido	Elevado risco	Médio risco	Baixo risco

Fonte: Elito et al., 1999.<sup>3</sup>

Tratamento local com MTX

O MTX pode ser ministrado localmente na tuba uterina, em geral, guiado por USTV. Para esse procedimento, é necessário sedar a paciente e realizar a in-

jeção com agulha calibre 20 ou 22 acoplada à sonda vaginal. A dose do MTX é de 1 mg/kg. Comparada ao tratamento sistêmico, essa técnica apresenta desvantagens, pois o tratamento sistêmico é mais prático, fácil de ministrar, menos dependente das habilidades do especialista e é totalmente não invasivo. A principal indicação para o tratamento local é a presença de embrião vivo nos casos de localização atípica da GE.<sup>14</sup>

### **Localização atípica da gravidez ectópica**

As GE de localização atípica representam menos de 10% de todas as ectópicas, mas estão associadas a elevada morbidade. A cirurgia é a conduta habitual. No entanto, pelo risco de elas serem mutiladoras, o tratamento clínico com MTX passou a ser uma alternativa terapêutica importante. As localizações atípicas mais frequentes são: porção intersticial da tuba uterina, cervical, cicatriz de cesárea, ovariana e abdominal.

### **Gravidez intersticial**

Representa elevada morbidade, com taxa de 2,2% de mortalidade materna. Aproximadamente 4,7% das gravidezes ectópicas implantam no segmento intersticial da tuba uterina, cursando com elevados títulos de beta-hCG. Quando o embrião está vivo, o tratamento local com cloreto de potássio e MTX está indicado. Nos casos de morte embrionária com persistência de títulos elevados de beta-hCG, o tratamento sistêmico com múltiplas doses de MTX é a opção terapêutica preferencial. A ressecção da porção intersticial da tuba uterina ou a histerectomia em situações de emergência podem ser necessárias.

### **Gravidez cervical**

Representa cerca de 0,4% de todas as gestações ectópicas. Os fatores de risco são: curetagens uterinas, cesáreas prévias e fertilização *in vitro*. A paciente

com atraso menstrual e teste de gravidez positivo pode encontrar-se assintomática, com queixa de sangramento vaginal ou até apresentando intensa hemorragia vaginal. Ao exame vaginal, o colo se mostra aumentado e congesto, com tumoração dolorosa (colo em tonel).

Os achados ultrassonográficos incluem: cavidade uterina vazia, eco endometrial espessado em razão da reação decidual, útero em formato de ampolheta, canal cervical aumentado, saco gestacional no interior do canal exibindo ou não batimentos cardíacos e orifício interno do colo fechado.

Com o desenvolvimento de protocolos de tratamentos conservadores, a necessidade de histerectomias vem diminuindo. As opções de tratamentos cirúrgicos conservadores podem ser categorizadas em: tamponamento, realizado com balão intracervical após curetagem; redução do suprimento sanguíneo, por embolização da artéria uterina; exérese do tecido trofoblástico, pela ressecção histeroscópica, cervicotomia ou curetagem. Em relação ao tratamento clínico, quando o embrião está vivo, indica-se administração local de cloreto de potássio e MTX. Nos casos de embrião morto com títulos elevados de beta-hCG, o tratamento sistêmico com múltiplas doses de MTX é preferido.<sup>14</sup>

### Gravidez ectópica de cicatriz de cesárea

Trata-se de forma rara de GE, em que, com o aumento da incidência de cesáreas nos últimos anos, elevaram-se também os problemas com a implantação da placenta. O diagnóstico pode ser feito por ultrassonografia e ressonância magnética. O tratamento é semelhante ao da gravidez cervical.<sup>15</sup>

### Gravidez ovariana e abdominal

Em ambas as situações, o diagnóstico, na maioria das vezes, é realizado durante o intraoperatório. Dessa forma, o tratamento com MTX é utilizado de forma esporádica.

Na gestação abdominal (1,5% dos casos), há gravidez livre na cavidade peritoneal. Como as condições para os conceitos são precárias, eles sucumbem na maioria das vezes.

Quando a gestação evolui, a placenta desenvolve-se em qualquer porção ou órgão da cavidade abdominal. Observam-se frequentemente sintomas digestivos de suboclusão e excessiva dor abdominal aos movimentos fetais. A superficialidade do feto é nítida à palpação, bem como a ausculta dos batimentos cardíacos fetais. A US pode demonstrar que o útero está vazio e comprimido pelo feto e pela placenta.<sup>16</sup>

### Conduta nas gestações de localização atípica

A conduta nos casos de gravidez intersticial, cervical e de cicatriz de cesárea deve ser sempre individualizada. O tratamento clínico surgiu como uma luz para essas situações, evitando cirurgias que comprometam o futuro reprodutivo. O tratamento sistêmico com MTX se dá nos casos em que o embrião não apresenta batimentos cardíacos. O esquema depende do título inicial de beta-hCG: títulos inferiores a 5.000 mUI/mL, dose única do MTX 50 mg/m<sup>2</sup>, IM; se superiores a 5.000 mUI/mL, protocolo com múltiplas doses de MTX.<sup>10</sup>

Quando o embrião está vivo, realiza-se o tratamento local guiado por USTV, com injeção intracardíaca de cloreto de potássio, 2 mEq/mL, e MTX no interior do saco gestacional na dose de 1 mg/kg. Quando os títulos de beta-hCG forem maiores que 5.000 mUI/mL, complementa-se o tratamento com o protocolo de múltiplas doses via sistêmica, com início no dia seguinte ao da punção.<sup>14</sup>

Nos casos com títulos de beta-hCG muito elevados e vascularização exuberante da massa ao Doppler, tem-se optado por arteriografia e injeção intra-arterial de MTX (50 mg) em cada artéria uterina e, posteriormente, embolização com múltiplas partículas.<sup>15</sup>



No que diz respeito ao tratamento da gravidez ovariana e abdominal, estando o feto vivo, esta será expectante até a 36ª semana. Quando o feto estiver morto ou vivo após a 36ª semana, impõe-se a laparotomia. Deve-se dispor de volume apreciável de sangue e de veias cateterizadas que permitam infundir grande volume rapidamente, controle de pressão venosa central e diurese. Na cirurgia, uma vez retirado o feto, observam-se a placenta e, em particular, o sítio de sua implantação. Nos casos em que a placenta está aderida a grandes vasos, pode-se preservá-la para evitar hemorragias maciças. O cordão é ligado bem próximo ao seu local de implantação. Evidentemente, há possibilidade de complicações, de infecção, formação de abscesso, bridas e obstrução intestinal.<sup>16</sup>

### **Gravidez heterotópica**

Incidente em 1/30.000 gestações espontâneas, dá-se quando ocorre uma gestação intrauterina combinada com uma extrauterina. Com as técnicas de reprodução assistida, a incidência atual é de 1% dos casos de ectópica. A conduta mais utilizada é a cirurgia; caso o diagnóstico seja feito com a tuba uterina íntegra, a laparoscopia é a via preferencial. O tratamento clínico com MTX está contraindicado.<sup>17</sup>

### **Considerações finais**

Na Figura 2, propõe-se um fluxograma com o objetivo de orientar a conduta adotada no Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. A laparotomia está indicada nos casos de instabilidade hemodinâmica. A laparoscopia é a via preferencial para o tratamento da gravidez tubária. A salpingectomia deve ser realizada nas pacientes com prole constituída. A salpingostomia, nas pacientes com desejoreprodutivo e quando os títulos de beta-hCG forem inferiores a 5.000 mUI/mL.

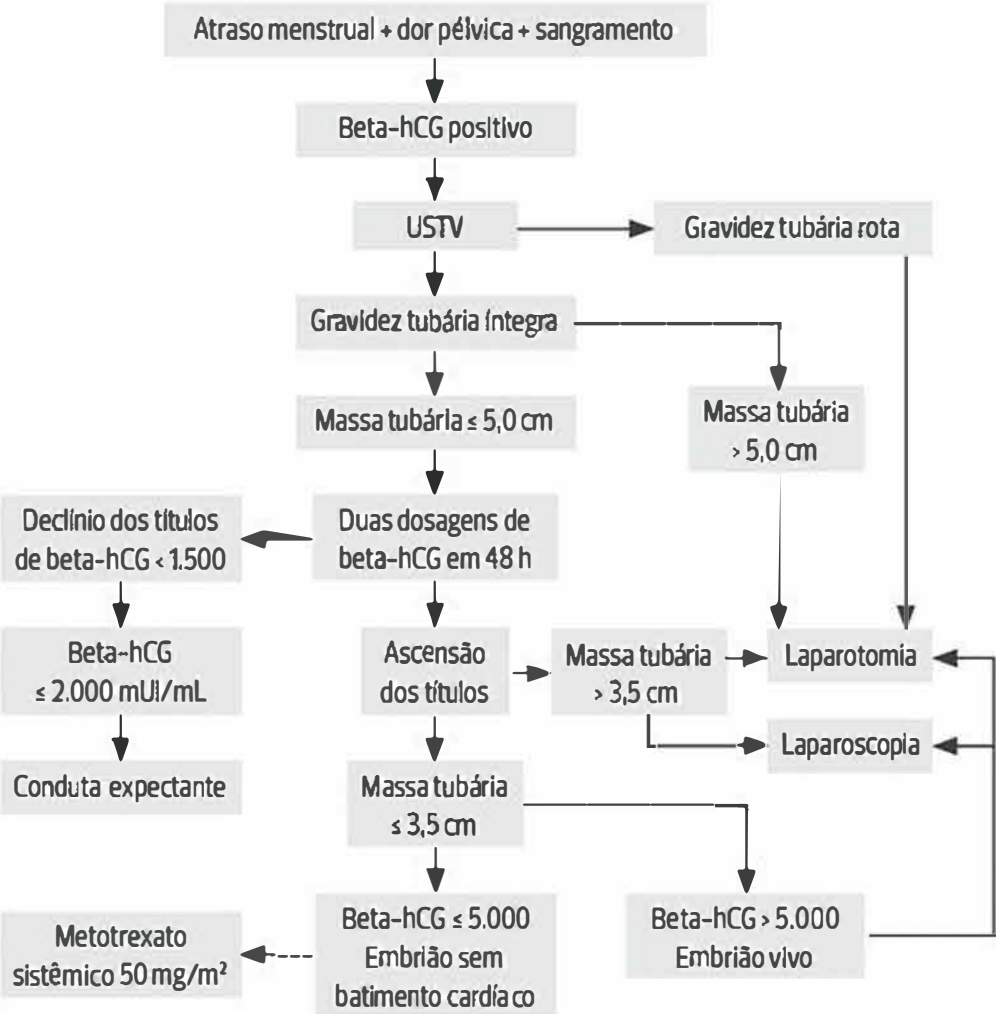


FIGURA 2 Orientação na conduta da gravidez tubária do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp.  
Fonte: Elito Jr J. et al.<sup>4</sup>

Conduta consagrada, o tratamento com MTX pode ser indicado como primeira opção de escolha, cujos principais critérios para adoção são: massa anexial < 3,5 cm, beta-hCG < 5.000 mUI/mL e ausência de embrião vivo. A dose única de 50 mg/m<sup>2</sup>, via IM, é a preferencial. O protocolo com múltiplas doses deve ficar restrito para os casos de localização atípica com valores de beta-hCG

maiores que 5.000 mUI/mL. A conduta expectante deve ser indicada nos casos de declínio dos títulos de beta-hCG em 48 horas antes do tratamento e quando os títulos iniciais são inferiores a 1.500 mUI/mL. Em relação ao futuro reprodutivo, existem controvérsias entre a salpingectomia e a salpingostomia. Até se obter um consenso na literatura, orientam-se as pacientes desejosas de uma futura gestação a optar pelas condutas conservadoras.

No epílogo das considerações finais, realçam-se os aspectos mais importantes da gravidez ectópica:

1. A GE é a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gestação.
2. Sua principal localização é a gravidez tubária, representando mais de 95% do total de casos de GE.
3. Seu diagnóstico deve ser suscitado nos casos que apresentam a tríade clínica de atraso menstrual, dor abdominal e sangramento genital; complementando-se com a dosagem sérica quantitativa de beta-hCG e a USTV.
4. O principal fator de risco para gravidez tubária é já ter tido uma GE prévia. O risco de recidiva aumenta em 15 vezes.
5. O valor discriminatório de beta-hCG é de 2.000 mUI/mL, ou seja, acima desse valor, a USTV, em geral, visibiliza saco gestacional intrauterino.
6. A presença de massa anexial extraovariana na USTV com aspecto de hematossalpinge, anel tubário e embrião vivo representa forte indício para o diagnóstico de gravidez tubária.
7. Pacientes submetidas a tratamento de infertilidade, mesmo apresentando gravidez intrauterina, devem ser avaliadas com cuidado para afastar a possibilidade de gravidez heterotópica.
8. A via cirúrgica de eleição é a laparoscópica, exceto nos casos de instabilidade hemodinâmica.

9. A salpingectomia está indicada nas pacientes com prole constituída, nos casos de lesão tubária irreparável, nas tentativas de salpingostomia com sangramento persistente, na ocorrência de recidiva de GE na mesma tuba uterina e em caso de títulos de beta-hCG elevados.
10. A cirurgia conservadora mais utilizada é a salpingostomia, e está indicada nas pacientes com desejo reprodutivo.
11. O diagnóstico não invasivo da GE, utilizando beta-hCG e USTV, propicia a indicação do tratamento clínico, que pode ser com MTX ou conduta expectante.
12. O tratamento sistêmico com MTX em dose única de 50 mg/m<sup>2</sup> está indicado nas pacientes com estabilidade hemodinâmica, diâmetro da massa anexial  $\leq 3,5$  cm, ausência de dor abdominal intensa ou persistente, desejo de gravidez futura, beta-hCG inicial  $< 5.000$  mUI/mL, ascensão dos títulos de beta-hCG no intervalo de 24 a 48 horas antes do tratamento.
13. O acompanhamento se faz por meio de dosagens séricas quantitativas de beta-hCG, realizadas no dia da ministração do MTX, no 4º e no 7º dia após o emprego dessa droga. As pacientes com queda dos títulos de beta-hCG acima de 15%, apurada entre o 4º e o 7º dia, apresentam bom prognóstico, devendo ser acompanhadas com dosagens semanais de beta-hCG, até a queda dos valores a níveis pré-gravídicos.
14. A conduta expectante pode ser indicada nos casos com estabilidade hemodinâmica, declínio dos títulos de beta-hCG no intervalo de 24 a 48 horas sem tratamento, beta-hCG  $< 2.000$  mUI/mL, USTV com ausência de embrião vivo, massa tubária  $< 5,0$  cm e desejo de gravidez futura.
15. Nas localizações atípicas: intersticial, cervical, cicatriz de cesárea e ovariana, o tratamento medicamentoso com MTX é alternativa terapêutica importante para evitar cirurgias mutiladoras. Nesses casos, se o embrião

estiver vivo, o tratamento local com injeção de MTX no saco gestacional pode ser feito guiado pela USTV.

16. O futuro reprodutivo pode ser avaliado indiretamente pela histerossalpingografia.<sup>18,19</sup>

### Referências bibliográficas

1. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361(4):379-87.
2. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaldo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: hCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):50-5.
3. Elito J Jr, Reichmann A, Uchiyama M, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67(2):75-9.
4. Elito J Jr, Montenegro NA, Soares RC, Camano L. Unruptured ectopic pregnancy: diagnosis and treatment. State of art. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(3):149-59.
5. Elito Jr J, Ferreira DF, Araújo Júnior E, Stavale JN, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal pregnancy rupture evaluated by histopathology. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(6):637-9.
6. Ferreira DF, Elito J Jr, Araújo E Jr, Stavale JN, Camano L, Moron AF. Trophoblastic infiltration in tubal pregnancy evaluated by Immunohistochemistry and correlation with variation of beta-human chorionic gonadotropin. *Patholog Res Int* 2014; 2014:302634.
7. Elito Junior J, Camano L. Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis. *São Paulo Med J* 2006; 124(6):321-4.
8. Silva PM, Araújo Jr E, Cecchino GN, Elito Jr J, Camano L. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291(4):939-43.
9. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Tubal patency following surgical and clinical treatment of ectopic pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2006; 124(5):264-6.
10. Cecchino GN, Araújo E Jr, Elito J Jr. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290(3):417-23.

11. da Costa Soares R, Elito J Jr, Camano L. Increment in beta-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(4):319-24.
12. da Costa Soares R, Elito J Jr, Han KK, Camano L. Endometrial thickness as an orienting factor for the medical treatment of unruptured tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(3):289-92.
13. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87(3):481-4.
14. Elito J Jr, Musiello RB, Araujo E Jr, Souza E, Fava JL, Guerzet EA et al. Conservative management of cervical pregnancy with embryonic heart activity by ultrasound-guided local injection: an eight case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(13):1378-81.
15. Elito J Jr, Araujo E Jr, Martins Santana EF, Szejnfeld D, Helfer TM, Nardozza LM et al. Uterine artery embolization with methotrexate infusion as treatment for cesarean scar pregnancy. Case report. *Med Ultrason* 2013; 15(3):240-3.
16. Holzacker S, Elito J Jr, Santana RM, Hisaba W. [Advanced Intraligamentary abdominal pregnancy- case report]. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(5):387-9.
17. Sun SY, Araujo E Jr, Elito J Jr, Rolo LC, Campanharo FF, Samento SG et al. Diagnosis of heterotopic pregnancy using ultrasound and magnetic resonance imaging in the first trimester of pregnancy: a case report. *Case Rep Radiol* 2012; 2012:317592.
18. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88(3):309-13.
19. Elito J Jr, Han KK, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(9):864-7.

# 50 Doença trofoblástica gestacional

ANTONIO RODRIGUES BRAGA NETO  
BRUNO MAURIZIO GRILLO  
EDUARDO SILVEIRA  
ELZA MARIA HARTMANN UBERTI  
IZILDINHA MAESTÁ  
JOSÉ MAURO MADI  
JURANDYR MOREIRA DE ANDRADE  
MAURÍCIO GUILHERME CAMPOS VIGGIANO  
OLIVIA LUCIA NUNES COSTA  
SUE YAZAKI SUN

## Introdução

Entre as causas de hemorragias do primeiro trimestre da gestação, merecem citação as doenças do trofoblasto. Entre elas, a patologia principal é a mola hidatiforme (MH), seja a mola hidatiforme completa (MHC) ou mola hidatiforme parcial (MHP). Com o advento da ultrassonografia (US), cada vez mais sofisticada, o diagnóstico da MH tornou-se mais precoce, mudando-se os critérios de avaliação e compreensão dos sinais e dos sintomas observados. O termo doença trofoblástica gestacional (DTG) abrange, além da MHC e da MHP, a mola invasora (MI), o coriocarcinoma (CC), o tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e o tumor trofoblástico epitelióide (TTE).<sup>1-3</sup> Os quatro últimos constituem a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), espectro maligno da doença. A NTG, na maior parte das vezes, tem origem na MH. No entanto, também pode originar-se de abortamentos espontâneos, prenhez tubária e gestação a termo. Metade dos CC tem origem em gestações não molares e manifesta-se por sintomatologia oriunda de metástases, principal-

mente pulmonares e cerebrais.<sup>4</sup> Atualmente, em virtude da alta sensibilidade à quimioterapia (QT), a NTG é curável em 100% dos casos de baixo risco e, mesmo em casos de alto risco, a taxa de cura alcança 92%.<sup>4</sup> Na maioria das vezes, a função reprodutiva é mantida. O tratamento em centro de referência (CR) é importante para que esses resultados sejam atingidos.<sup>5,6</sup>

### **Epidemiologia**

A incidência e os fatores etiológicos que contribuem para o desenvolvimento da DTG são difíceis de serem caracterizados. Inúmeros fatores são atribuídos a essas dificuldades, como a diversidade de definições, a falta de estudos populacionais e a raridade da doença. No Brasil, um registro hospitalar mostrou incidência de uma MH: 215 gestações.<sup>7</sup> Influências étnicas são evocadas, pois costuma ser descrita como mais observada entre os povos orientais do que em caucasianos.<sup>1</sup> No entanto, Matsui et al.<sup>8</sup> observaram que a incidência de MH entre japonesas, no Japão, em estudo abrangendo o período de 1974 a 2000, igualou-se à encontrada na Europa e nos Estados Unidos. No ano 2000, a incidência foi de 0,49 MHC/1.000 nascidos vivos e de 1,16 MHP/1.000 nascidos vivos. Atribui-se essa mudança a possíveis fatores ambientais, entre eles a melhora da ingestão de vitamina A e de alimentos com caroteno e gordura animal, além da “ocidentalização” do estilo de vida. Essa diminuição na incidência também foi relatada na Coreia do Sul e atribuída à melhora das condições socioeconômicas.<sup>1</sup> No Reino Unido, onde há registro nacional centralizado desde 1973, a incidência é de 1 a 3 MHC/1.000 gestações e 3 MHP/1.000 gestações.<sup>3</sup> São riscos potenciais para o desenvolvimento da MH a gestação nos extremos da vida reprodutiva e o antecedente de prenhez molar ou abortamento de repetição. Vale ressaltar que, no Brasil, desde 1958, os CR atendem e estudam as doenças do trofoblasto. Importante estudo epidemiológico retrospectivo, abrangendo 12 anos (janeiro de 2000 a 31 de dezembro



de 2011) reuniu dados de 10 CR e foi apresentado em 2013 no XVII Congresso Mundial de NTG, em Chicago. O estudo mostrou que, das 5.250 pacientes analisadas, 3 (0,06%) morreram durante o esvaziamento molar, 4.103 casos (78,2%) obtiveram regressão espontânea e 21,8% progrediram para NTG. Entre as pacientes com NTG, 81,3% foram classificadas como de baixo risco e 17,5%, de alto risco. A incidência de TTSP foi de 1,2%. Entre as pacientes com NTG, 96,4% foram curadas, porém, 26 (2,3%) pacientes morreram, entre as quais 19 de alto risco e 3 com TTSP. Concluiu-se, então, que o alto índice de mortes foi consequência de NTG de alto risco e de TTSP. As pacientes com prenhez molar devem ser encaminhadas aos CR para pronto atendimento, com a finalidade de reduzir a morbidade e a mortalidade encontradas nos estágios mais avançados da doença.<sup>5</sup>

### **Aspectos anatomopatológicos, genéticos e Imuno-histoquímicos**

#### **Anatomia patológica**

A DTG compreende um grupo heterogêneo de lesões provenientes da proliferação anormal do trofoblasto placentário. A sua patogenia é única, porque as lesões maternas originam-se do tecido fetal e não do tecido materno. Na MHC, há proliferação trofoblástica difusa, atipia do epitélio, vilos hidrópicos de contornos regulares e ausência de tecido fetal. Na MHP, as alterações são menos intensas, os vilos frequentemente irregulares, menor atipia trofoblástica, tecido fetal presente e anormal.<sup>1</sup> Essas características tornam-se mais evidentes com a progressão da gestação. Quando o esvaziamento da MHC ocorre precocemente, em especial entre 4 e 8 semanas, o vilos apresenta forma polipoide, em "couve-flor", hiperplasia trofoblástica leve a moderada, podendo exibir eritrócitos e membranas fetais.<sup>4</sup> Esse quadro faz com que mesmo experientes patologistas tenham dificuldade na distinção entre MHC, MHP e abortamentos não molares com degeneração hidrópica no pri-

meio trimestre da gravidez. Técnicas baseadas no estudo genético e imuno-histoquímica auxiliam o diagnóstico diferencial.<sup>9</sup>

### Genética

As MHC, de forma geral, apresentam cariótipo 46,XX, com todos os cromossomos de origem paterna, o que a torna um partenogenoma. Isso resulta da fecundação de um óvulo por um espermatozoide haploide que se duplica em seguida, havendo inativação do material genético materno, antes ou após a fecundação (diploidia monospérmica). Entre as MHC, 3 a 13% são 46,XY decorrentes da fecundação do óvulo por dois espermatozoides (diploidia disspérmica).<sup>3</sup> Uma vez que o núcleo é inteiramente de origem paterna, a MHC é realmente um aloenxerto paterno no organismo materno. Existe uma síndrome rara, a síndrome da MH familiar recorrente, em que há mutação no gene *NLRP7* ou *KHDC3L*.<sup>3</sup> Nela, a chance de a portadora ter uma gravidez normal é menor que 1 em 50. A MH nesses casos é completa, porém com origem biparental dos cromossomos. Ovodoação é uma forma de essas pacientes terem uma gravidez normal. As MHP são triploides (69,XXX; 69,XXY; mais raramente 69,XYY), decorrente da fecundação de um óvulo (um conjunto de cromossomos maternos haploides) por dois espermatozoides (dois conjuntos de cromossomos paternos haploides), resultando em triploidia com uma mistura 2:1 paterna para o conteúdo de DNA materno (triploidia diandrica).<sup>3,9</sup>

### Imuno-histoquímica

O p53 é uma proteína expressa pelo gene materno *CDKN1C*, um inibidor de quinase ciclina-dependente localizado no cromossomo 11p15.5. Ele é expresso normalmente no núcleo de células decíduais, trofoblásticas e do estroma vilositário. Em MHC, por causa da falta de material genético materno, a expressão do p53 é ausente. Contrariamente, nas MHP e nos abortamentos hi-

drópicos não molares, em que há genoma materno, o p57 é evidente nessas células. Em conclusão, p57 positivo afasta o diagnóstico de MHC, mas não distingue MHP de abortamentos não molares.<sup>2</sup> Nesses casos, a citometria de fluxo, para conhecimento da ploidia, pode ser útil na definição do diagnóstico, além de permitir estudo retrospectivo em material incluso em bloco de parafina.<sup>9</sup> A distinção entre MHP e aborto não molar é importante para o correto acompanhamento dessas pacientes. Quanto ao estudo imuno-histoquímico da expressão de oncogenes no tecido molar, como c-erbB2 e p53, embora pareça haver maior expressão deles entre pacientes que progridem para malignização,<sup>10</sup> é aspecto controverso na literatura.<sup>11</sup>

### **Diagnóstico da mola hidatiforme**

#### **Quadro clínico**

O sintoma mais comum da MH é o sangramento genital, que se inicia em pequena quantidade, a partir da 6<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> semana, confundindo-a com abortamento evitável, uma vez que o colo uterino permanece impérvio e os sinais subjetivos da gravidez se mantêm. Nesse momento, ultrassonografia pélvica transvaginal (USTV), indispensável em qualquer sangramento no primeiro trimestre, possibilitará o diagnóstico de falência da gravidez, e o diagnóstico será histopatológico<sup>12</sup> (Figura 1). Dosagem quantitativa de gonadotrofina coriônica humana (hCG) na ausência de saco gestacional na cavidade uterina à USTV auxiliará na distinção da doença com gestação ectópica.<sup>13,14</sup> Nos últimos 20 anos, em cenários com facilidade para a realização da USTV, a idade gestacional ao diagnóstico da MH tem sido em torno de 10 semanas,<sup>11,15</sup> e a porcentagem de casos assintomáticos chega a 32 a 38%<sup>15,16</sup> em MHC e 53%<sup>16</sup> em MHP. Sintomas “clássicos”, como volume uterino maior que o esperado para a idade gestacional, pré-eclâmpsia, cistos tecaluteínicos, hipertireoidismo e hiperêmese, surgem com a progressão da gravidez e, portanto, com maior

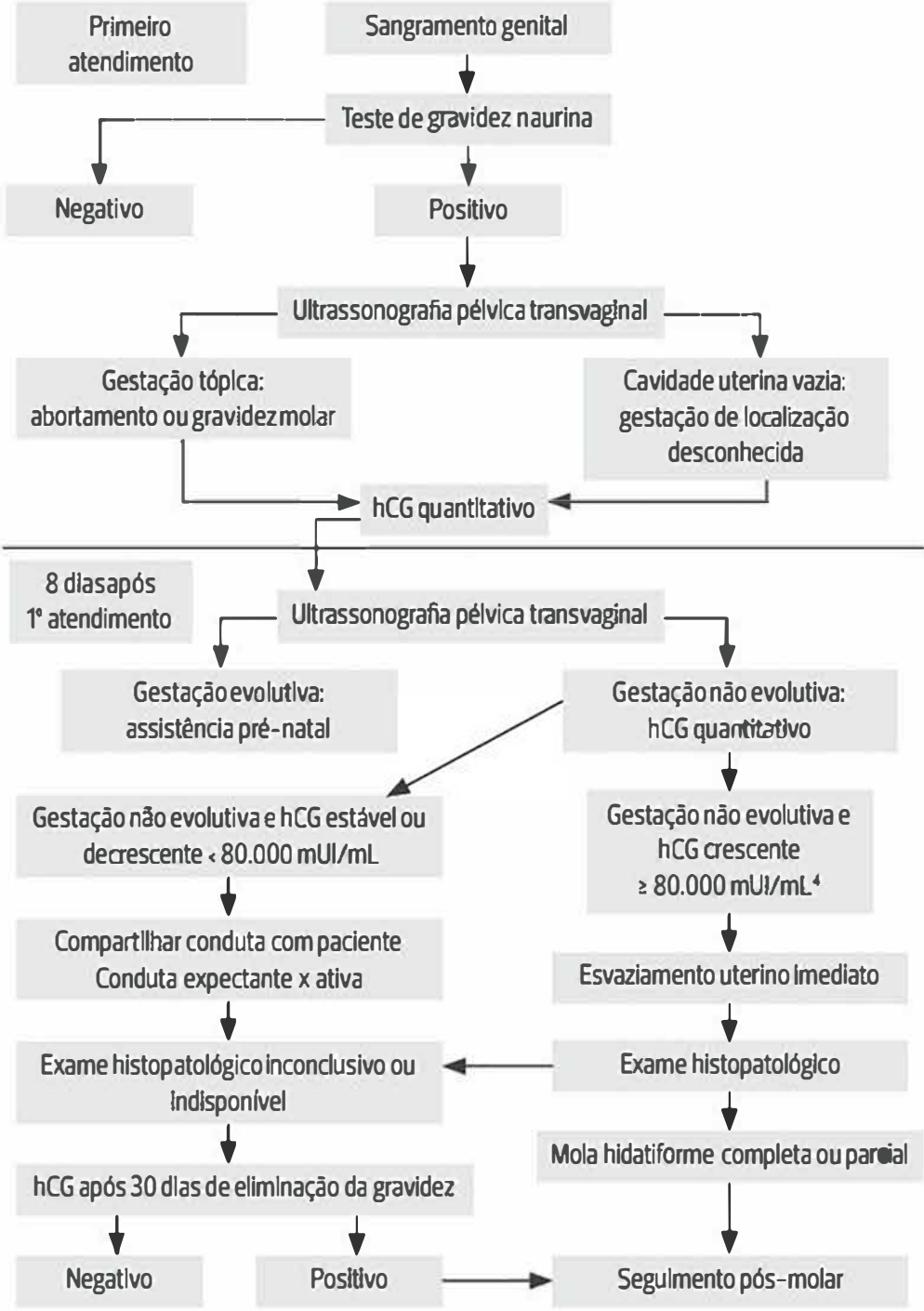


FIGURA 1 Diagnóstico precoce de mola hidatiforme

frequência quando o diagnóstico é feito a partir do segundo trimestre.<sup>17,18</sup> Na Tabela 1,<sup>15-21</sup> é mostrada a frequência dos sintomas descritos em relatos nacionais e internacionais, nos quais se observa notoriamente a diminuição deles ao longo dos anos e conforme a disponibilidade de recursos. Se presentes, marcam a MH como de alto risco para complicações clínicas. Quando a MH adentra o segundo trimestre, o sangramento tende a aumentar progressivamente e pode culminar com hemorragia decorrente de abortamento molar, condição potencialmente ameaçadora à vida materna, registrando-se mortes maternas ainda nos dias atuais por essa causa.<sup>5,21</sup>

Além do risco de hemorragia, a demora no esvaziamento permite o aparecimento de várias complicações médicas, como pré-eclâmpsia e, raramente, síndrome HELLP e eclâmpsia.<sup>22</sup> Desconforto respiratório decorrente de embolização trofoblástica é outra complicação muito rara e temida; as pacientes, habitualmente com úteros volumosos, apresentam taquicardia, taquipneia, ansiedade e confusão mental, havendo hipóxia e alcalose respiratória na gasometria arterial e infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax. O quadro costuma se resolver em 72 horas, com adequado suporte cardiorrespiratório.<sup>23</sup> O desconforto respiratório pode também ser secundário à crise tireotóxica ou à reposição volumétrica excessiva no controle do sangramento. Hipertireoidismo clínico é menos encontrado do que alterações laboratoriais com TSH (suprimido) e T4 livre (aumentado); o uso de beta-adrenérgicos previne o desencadeamento de crise tireotóxica, que pode sobrevir durante indução anestésica e procedimento cirúrgico.<sup>23</sup>

Os cistos tecaluteínicos no geral regredem em 8 semanas. Quando volumosos, a ponto de causar dificuldade respiratória e dor abdominal, podem ser esvaziados por punção percutânea orientada por US ou via laparoscópica, também empregada em casos de torção. Extraordinariamente, cistos tecaluteínicos apresentam-se após o esvaziamento molar, em pacientes com hCG

TABELA 1 Aspectos clínicos da mola hidatiforme

Autor	Soto-Wright et al. <sup>17</sup>		Uberti et al. <sup>18</sup>	Belfort & Braga <sup>19</sup>		Ben-Arie et al. <sup>15</sup>
Ano publicação	1995	1995	2000	2004	2004	2009
País	EUA	EUA	Brasil	Brasil	Brasil	Israel
Período	1965 a 1975	1988 a 1993	1987 a 1997	1960 a 1981	1992 a 1998	—
Número	306	74	285	80	801	108
Tipo de mola	MHC	MHC	MH	MH	MH	MHC
Idade gestacional média	16	12	—	—	—	10
Sangramento vaginal	97%	84%	> 90%	98,70%	76,70%	52%
Tamanho do útero > IG	51%	28%	19,20%	31,20%	41,40%	—
Anemia	54%	5%	32,80%	—	—	3%
Pré-eclâmpsia	27%	1,30%	3,90%	8%	9,70%	
Hiperêmese	26%	8%	2,70%	45%	36,50%	
Hipertireoidismo	7%	0%	27,30%	—	—	—
Desconforto respiratório	2%	0%	—	—	—	—
Assintomático	0%	9%	—	—	—	38%
Cistos tecaluteínicos	—	6/69 (9%)	14,00	41,20%	16,40%	—

MHC: mola hidatiforme completa; MH: mola hidatiforme; MHP: mola hidatiforme parcial, IG: Idade gestacional.

Lertkhachonsuk et al. <sup>20</sup>			Joneborg et al. <sup>16</sup>		Cagayan <sup>21</sup>	Sunet al. <sup>45</sup>
2012	2012	2012	2014	2014	2014	2015
Tailândia	Tailândia	Tailândia	Suécia	Suécia	Filipinas	Estados Unidos
1978 a 1987	1988 a 1997	1998 a 2007	1991 a 2010	1991 a 2010	2008 a 2012	1994 a 2013
138	140	81	162	164	551	180
MHC	MHC	MHC	MHC	MHP	MH	MHC
16,2	14,7	12,2	11,40	13,70	17,50	9
90,60%	85,70%	72,80%	57,40%	40,90%	98%	46%
46%	37,70%	37,70%	13%	3,40%	52%	24%
35,20%	28%	26,32%	—	—	75%	4%
21%	5%	2,50%	0,60%	0	14%	1%
5,8%	9,30%	11,10%	5,6%	1,20%	4%	14%
—	—	—	—	—	6%	2,2%
1,4%	0,70%	0%	—	—	3%	1,1%
2,90%	2,90%	13,60%	32,10%	53%	—	—
—	—	—	—	—	27%	6%

marcadamente elevado, junto com quadro de síndrome de hiperestimulação ovariana, caracterizada por aumento ovariano, ascite e derrame pleural.<sup>23</sup>

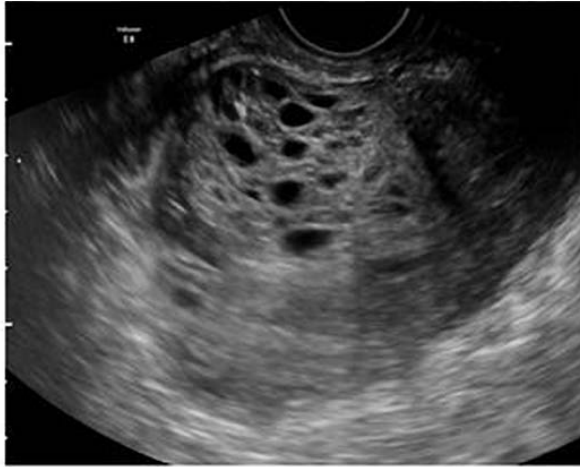
As MHPs são diagnosticadas em idade gestacional discretamente maior que as MHC,<sup>16</sup> e o quadro clínico costuma ser mais tênue, apresentando-se muitas vezes como abortamentos retidos, sendo o diagnóstico feito por meio do exame anatomopatológico. Os conceitos, em virtude da triploidia, são incompatíveis com sobrevivência pós-natal e, no geral, perecem no primeiro trimestre. No entanto, quando atingem o segundo trimestre, o diagnóstico diferencial com gestação gemelar (feto normal e gravidez molar) é impositivo. Quando estabelecido o diagnóstico de MHP, mesmo com feto vivo, a interrupção está indicada, pois o prolongamento da gravidez pode levar às complicações médicas anteriormente descritas, principalmente pré-eclâmpsia, expondo a gestante a risco de morte.<sup>24</sup>

Em conclusão, o quadro clínico da MH no primeiro trimestre não tem características típicas. No entanto, o esvaziamento uterino em idade gestacional mais precoce previne o aparecimento das complicações clínicas descritas.

### Ultrassonografia

Em qualquer sangramento na primeira metade da gestação, principalmente no primeiro trimestre, há indicação da USTV. O diagnóstico diferencial entre abortamento, prenhez ectópica e MH é decisivo nesse momento. Na MHC, a imagem típica aparece no final do primeiro trimestre, sendo o diagnóstico simples, pois associa a ausência de conceito à presença de tecido microvesicular, com ecogenicidade mista (áreas hipo e hiperecoicas) (Figura 2). A imagem obtida nos primeiros aparelhos de ultrassonografia lembrava aspecto “em nevasca”, como ela ficou classicamente descrita. No começo do primeiro trimestre, a imagem ultrassonográfica da MHC é inespecífica, podendo se apresentar como gravidez anembrionada (saco gestacional medindo entre 16 e 24 mm sem embrião em seu interior)<sup>14</sup> ou outras apresentações consoantes com gestação





**FIGURA 2** Imagem ultrassonográfica de MHC mostrando áreas anecoicas arredondadas entremeadas por material hiperecogênico.

Fonte: Imagem cedida pelo dr. Antonio Fernandes Moron da EPM-Unifesp.

não evolutiva ou abortamento incompleto (conteúdo amorfo de ecogenicidade mista, saco gestacional irregular sem embrião, hematomas subcoriônicos).<sup>25</sup>

Quanto à US da MHP, no primeiro trimestre, embora possa ter esses aspectos inespecíficos, cursa na maioria das vezes com óbito embrionário e evolui como abortamento retido. Uma característica ultrassonográfica descrita para MHP é a relação entre o diâmetro transverso e anteroposterior do saco gestacional superior a 1,5.<sup>12</sup> Quando o feto chega vivo ao segundo trimestre, apresenta malformações fetais e crescimento intrauterino restrito decorrentes de triploidia. A placenta tem tamanho aumentado com cistos dispersos, conferindo aparência de “queijo suíço”<sup>14</sup> (Figura 3). Nesses casos, com feto vivo, o diagnóstico diferencial deve ser feito entre MHP, displasia placentária mesenquimal e gestação gemelar com um ovo resultando em conceito normal e outro em MHC. No último, haverá duas áreas placentárias distintas, uma normal, na qual se insere o cordão umbilical, e outra tipicamente molar (Figura 4). Exame citogenético é o método auxiliar empregado nesses casos.

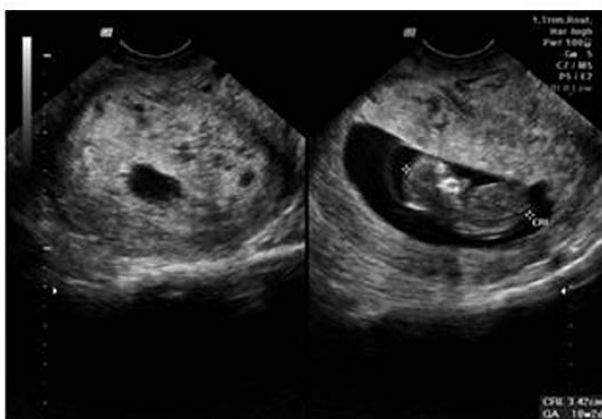


FIGURA 3 Imagem ultrassonográfica de mola hidatiforme parcial.

Fonte: Imagem cedida pela dra. Valéria Moraes da Universidade Federal Fluminense (UFF).



FIGURA 4 Gestação gemelar (feto normal e MHC). Duas áreas placentárias distintas, uma normal e outra com alteração hídrica.

Fonte: Imagem cedida pelo dr. Antonio Fernandes Moron da EPM-Unifesp.

Além da USTV, avaliação por via suprapúbica em casos de suspeita de MH é importante, porque pode surpreender cistos tecaluteínicos, que, quando volumosos e na presença de útero aumentado, não são detectáveis pela via transvaginal (Figura 5).

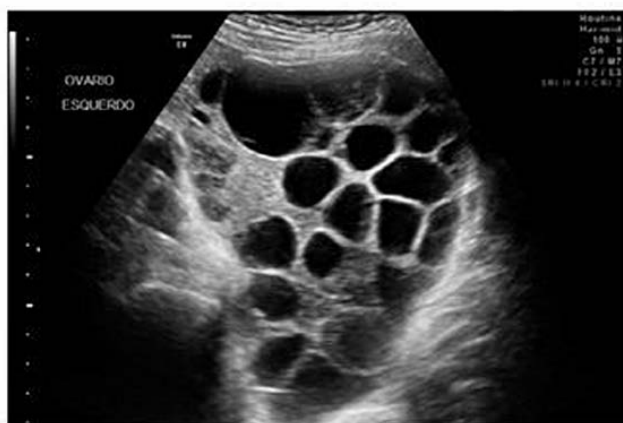


FIGURA 5 Cisto ovariano tecaluteínico.

Fonte: imagem cedida pelo dr. Heron Werner da UFRJ.

Por fim, é importante ressaltar que no Reino Unido, em estudo no qual 87% dos casos tinham menos que 14 semanas, o diagnóstico ultrassonográfico ocorreu em menos que 50% das MH.<sup>25</sup> Isso reforça a importância do exame anatomopatológico nos materiais de abortamentos incompletos e retidos ou a obtenção de exame de hCG negativo 3 a 4 semanas após a eliminação da gravidez, nos abortamentos completos.

### Gonadotrofina coriônica humana

A partir de 8 dias de atraso menstrual, o trofoblasto que reveste o zigoto produz o hCG, que prolonga a vida útil do corpo lúteo e garante a produção de hormônios esteroides pelo ovário, até que se estabeleça a função endócrina da placenta, o que ocorre em torno da 12ª semana de gestação.<sup>26</sup> Em uma gestação normal, o nível sérico de hCG biologicamente ativo aumenta exponencialmente no 1º trimestre, duplicando-se a cada 2 dias e atingindo o pico em torno da 10ª a 12ª semana, quando pode alcançar valores de 100.000 mUI/mL.<sup>26,27</sup> A partir daí, o nível de hCG decresce até a 20ª semana, quando representa cerca de

20% dos valores de pico máximo e assim permanece até o final da gravidez. Após o parto, os níveis séricos de hCG continuam regredindo e os resultados dos testes atingem valores normais (inferiores a 5 mUI/mL) em torno de 30 dias.<sup>27</sup>

Quando ocorre interrupção de uma gravidez na 1ª metade da gestação, os níveis de hCG atingem esses valores normais em torno de 2 a 3 semanas.<sup>28</sup> No início da gestação normal, o trofoblasto diferencia-se em células predominantemente citotrofoblásticas, que produzem o hCG hiperglicosilado; posteriormente, a diferenciação em células do sinciotrofoblasto produz o hCG intacto, forma biologicamente ativa e que predomina ao término da gravidez.<sup>26,29</sup>

O hCG pertence ao grupo dos hormônios glicoproteicos, que são compostos por duas subunidades diferentes,  $\alpha$  e  $\beta$ , constituindo a forma ativa. A subunidade  $\alpha$  é idêntica à dos hormônios LH, FSH e TSH,<sup>27</sup> sendo a subunidade  $\beta$  diferente e única para cada hormônio, determinando a sua especificidade.<sup>27,29</sup> Na gravidez normal, o hCG apresenta-se em sua forma intacta; na DTG, além da forma intacta, encontram-se a fração  $\beta$  e vários outros fragmentos da molécula.<sup>29</sup> Por dosar todas essas frações do hCG, atualmente, o melhor ensaio comercial imunoenzimático com anticorpos monoclonais para acompanhamento da DTG parece ser o Siemens IMMULITE®.<sup>29</sup> Entretanto, para diagnóstico de uma gestação molar no segundo trimestre, basta um resultado positivo na dosagem qualitativa do hCG, associado a uma imagem ultrassonográfica típica. No diagnóstico de MH intraútero, duas situações merecem destaque:

1. No primeiro trimestre, a imagem da MH mais comumente obtida por meio da USTV é a de conteúdo heterogêneo intrauterino, com aspecto de restos ovulares ou de gestação interrompida. Nessa situação, se os níveis de hCG séricos forem quantificados, mostrarão valores habitualmente muito mais elevados do que os identificados em uma gravidez interrompida por outra causa, e o esvaziamento uterino deve ser recomendado de imediato.<sup>4</sup>

2. No segundo trimestre, em pacientes com MH e úteros volumosos, nas quais se esperam níveis de hCG extremamente elevados, geralmente associados a complicações médicas decorrentes,<sup>23</sup> a possibilidade de um resultado falsamente mais baixo do hCG pode estar presente, em especial quando se utilizam os ensaios com anticorpos monoclonais, atrapalhando a avaliação clínica. Esse resultado falso é causado pelo efeito *hook*, situação em que o excesso de hCG impede que haja a formação do "sanduíche" que quantifica precisamente o hCG, e esse efeito pode ser prevenido e/ou corrigido pela diluição da amostra.<sup>30</sup>

## **Tratamento da mola hidatiforme**

### **Esvaziamento molar**

Seguindo o diagnóstico de MH, cuidados especiais devem ser tomados antes do esvaziamento: esmerada avaliação clínica, com atenção para pressão arterial, sinais de hipertireoidismo e anemia. Solicitar os seguintes exames subsidiários: hCG quantitativo, hemograma, tipagem ABO-Rh (ministrar imunoglobulina anti-D para gestantes Rh negativo), TSH e T4 livre, creatinina, provas de função hepática, urina I e radiografia de tórax. Em idade gestacional superior a 16 semanas, deve-se encaminhar a paciente para esvaziamento em CR pelo risco de embolização pulmonar do tecido trofoblástico.<sup>4</sup> Em pacientes com hipertireoidismo clínico, administrar betabloqueadores evitando crise tireotóxica durante o procedimento.<sup>23</sup> O esvaziamento uterino é imperioso e deve ocorrer o mais rápido possível. Recomenda-se reserva de duas unidades de concentrado de hemácias, acessos venosos calibrosos e monitoração contínua (oximetria e pressão arterial). Deve-se ter cuidado com a reposição volumétrica excessiva, que causa quadro de desconforto respiratório, confundido com embolização trofoblástica. A vacuoaspiração manual uterina com cânulas de Karman permite esvaziamento uterino de qualquer

tipo de abortamento com diminuição de sangramento e do risco de perfuração e, portanto, substitui com vantagem a curetagem com cureta fenestrada. Com essa conduta, as MH no primeiro trimestre, diagnosticadas como abortamento inevitável ou retido, são corretamente tratadas. A vacuoaspiração elétrica é o método de eleição para o esvaziamento da MH, em qualquer idade gestacional, porque proporciona pressão a vácuo de 60 mmHg, com cânulas de 7 a 8 mm adequadas para MH precoces e de 10 mm para MH volumosas.

No momento, o equipamento de vacuoaspiração elétrica, específico para uso uterino, está em fase de aprovação para uso no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O uso de ocitocina intravenosa é recomendado após a dilatação do colo uterino.<sup>2</sup> Finalização cuidadosa e delicada com uso de curetas certificará o completo esvaziamento uterino. O uso de prostaglandina para indução de abortamento molar é proscrito, porque, além de ineficiente, associa-se a maior risco de hemorragia e embolização trofoblástica.<sup>4</sup>

### Histerectomia

A histerectomia (certificar-se no pré-operatório da ausência de lesões de colo uterino) com mola *in situ* é alternativa para o tratamento da MH em mulheres com prole constituída. Lembrar que a histerectomia não dispensa o acompanhamento pós-molar, pois ainda existe risco de 3 a 5% de NTG.<sup>3</sup> Sua indicação acima de 40 anos de idade, em virtude do maior risco de NTG nessa faixa etária, deve ser individualizada e dependente do desejo reprodutivo.

### Quimioprofilaxia na DTG

Trata-se de um tema controverso e de uma prática pouco empregada.<sup>31</sup> No Brasil, é utilizada no Centro de Doença Trofoblástica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS),<sup>32</sup> estando restrita às pacientes com MH de alto risco para desenvolvimento de NTG<sup>33</sup> (soma de pontos  $\geq 4$ ,

avaliando: idade materna > 40 anos = 2 pontos; útero maior do que o esperado para a idade gestacional = 1 ponto; hCG > 100.000 mUI/mL = 2 pontos; cistos ovarianos tecalutefínicos > 6 cm de diâmetro = 1 ponto; e presença de uma ou mais das complicações médicas associadas: pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, hiperêmese, embolização trofoblástica = 1 ponto), porque elas têm 40 a 50% de chance de evolução neoplásica. A controvérsia baseia-se no fato de que metade das pacientes com MH de alto risco seria exposta à QT de forma desnecessária e não está dispensada do acompanhamento pós-molar rigoroso habitual. Por outro lado, a quimioprofilaxia com uma dose de actinomicina D (ActD) no momento da evacuação das MHC de alto risco interfere na sua história natural, diminuindo a evolução para NTG em mais de 50%.<sup>32</sup>

### **Acompanhamento pós-molar**

Baseia-se na dosagem sérica semanal do hCG até a normalização (hCG < 5 mUI/mL) por três dosagens consecutivas, seguidas de medida mensal durante 6 meses. Prescrição de contracepção, imediata ao esvaziamento molar, é indispensável, e o contraceptivo hormonal (oral ou injetável) é de escolha. Na maioria das pacientes, ocorre remissão espontânea da MH, caracterizada por queda dos valores do hCG até sua normalização.<sup>34</sup> Nas gestações posteriores, aconselha-se USTV na 8ª e 10ª semana pelo risco de 1% de repetição de MH. Além disso, recomendam-se também exame de placenta (ou material de abortamento ou gravidez ectópica) e dosagem do hCG 6 semanas após o término da gravidez para identificar eventual proliferação trofoblástica da MH prévia.<sup>2</sup>

### **Diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar**

A MHC transforma-se em NTG em 15 a 20% das vezes, e a MHP, em 1 a 5%. O diagnóstico de NTG pós-molar é químico e hormonal, com base na curva de regressão anormal do hCG, em platô ou em ascensão. O platô é definido por quatro

valores ou mais do hCG, estáveis, por pelo menos 3 semanas consecutivas (1ª, 7ª, 14ª e 21ª dias), enquanto o aumento do valor do hCG em 10% ou mais, por pelo menos 2 semanas consecutivas (1ª, 7ª e 14ª dias), indica curva em ascensão. Os critérios diagnósticos da NTG estabelecidos pela Figo 2002<sup>35</sup> incluem, além da curva do hCG em platô ou em ascensão, exame histopatológico de CC.

No Reino Unido, além dos critérios Figo 2002, o achado de hCG  $\geq 20.000$  mUI/mL na quarta semana após o esvaziamento molar é utilizado como critério diagnóstico de NTG, indicando início de tratamento.<sup>36</sup> A intenção é evitar crescimento tumoral que leve à perfuração uterina. A maioria das pacientes com NTG pós-molar é assintomática. Merece especial atenção o fato de a NTG apresentar tecido tumoral hipervascularizado; assim, a biópsia das lesões é contraindicada porque pode desencadear hemorragia incoercível, pondo em risco a vida da paciente. O acompanhamento pós-molar, a investigação e o tratamento de NTG em CR é recomendado, porque diminui a morbidade nessas pacientes.<sup>37</sup>

### **Estadiamento da neoplasia trofoblástica gestacional**

Estabelecido o diagnóstico de NTG, é preciso avaliar a extensão e a agressividade da doença para estabelecer o tratamento adequado. O estadiamento atual proposto pela Organização Mundial da Saúde, pela Sociedade Internacional de Doença Trofoblástica (ISSTD) e pela Figo em 2002<sup>35</sup> inclui parâmetros físicos (locais da doença e dimensões das metástases) e os relacionados à sua agressividade. A descrição dos estádios encontra-se na Tabela 2,<sup>35</sup> e os parâmetros biológicos, na Tabela 3.<sup>35</sup> A anotação do estádio inclui um número em algarismos romanos (I a IV) e um escore obtido pela soma das variáveis e respectivos pontos, conforme exposto na Tabela 3 (exemplos II:4 ou III:9).<sup>4</sup> A NTG será classificada em baixo risco quando for não metastática (estádio I) ou metastática com escore abaixo de 7<sup>6</sup> (alta probabilidade de cura com es-



quemas de uma só droga, baixo risco de progressão e de óbito pela doença). NTG de alto risco são aquelas nos estádios II e III (com escores igual ou maior que 7) e estágio IV.<sup>6</sup> NTG de alto risco indicam casos que precisam ser tratados desde o início com esquemas de poliquimioterapia e têm maior risco de óbito pela doença, embora esse desfecho seja muito infrequente nos dias atuais.<sup>4</sup>

TABELA 2 Estadiamento anatômico Figo 2002<sup>35</sup>

I	Doença confinada ao útero
II	Doença estende-se além do útero, mas limitada a estruturas genitais (anexos, vagina, ligamento largo)
III	Metástases pulmonares (associadas ou não a envolvimento do trato genital)
IV	Todos os outros sítios de metástases

TABELA 3 Sistema de escore da OMS modificado, adotado pela Figo 2002<sup>35</sup>

	0	1	2	4
Idade	< 40 anos	≥ 40 anos		
Gravidez	Mola hidatiforme	Abortamento	Gestação a termo	
Intervalo (m)	< 4	4 a < 7	7 a < 13	≥ 13
hCG (mUI/mL)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> a < 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> a < 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>
Maior tumor (cm)	—	3 a < 5	≥ 5	
Local da metástase	Pulmão	Baço/rim	Gastrointestinal	Fígado/cérebro
Número de metástases	—	1 a 4	5 a 8	> 8
Falha à QT prévia	—	—	Droga única	2 ou mais drogas

Para localização das lesões, avaliação das dimensões e número de metástases, empregam-se informações obtidas do exame ginecológico (presença de lesões nos fôrnices vaginais, região suburetral ou colo), da USTV (número e

dimensões de lesões na parede uterina – doença invasiva – ou presença de outras lesões na pelve) e da radiografia simples de tórax. Na radiografia de tórax, deve-se pesquisar a existência de nódulos com diâmetro igual ou superior a 1 cm. Em caso positivo, a tomografia de tórax deve complementar a investigação.<sup>36</sup> Lesões com diâmetro inferior a 1 cm (micrometástases) podem ser detectadas em até 40% dos casos de doença persistente e não têm impacto sobre a resposta à QT e a sobrevida.<sup>36</sup> Diante de diagnóstico histopatológico de CC ou dos raros tumores de leito placentário, a tomografia de tórax deve ser sempre solicitada. NTG metastática ocorre em 4% dos casos após MHC.<sup>1</sup> Os locais mais frequentes de metástases são os pulmões (em 80% das vezes), seguidos de colo e vagina (30%), sistema nervoso central (10%) e fígado (10%).<sup>1</sup> A investigação por imagem baseia-se na frequência e nos riscos relacionados à presença de metástases em cada um desses órgãos. Portanto, se houver lesões metastáticas nos pulmões ou na vagina, deve-se completar a investigação com tomografia abdominal (com especial atenção dedicada ao fígado) e ressonância magnética de sistema nervoso central e pelve.<sup>6</sup>

Por causa dos custos e do pequeno impacto sobre as decisões e a evolução das pacientes, é desnecessário que todos os exames de imagem sejam solicitados inicial e simultaneamente quando do diagnóstico de NTG. Se o exame físico e a radiografia de tórax são normais na ausência de sintomas, outros locais de metástases são incomuns.<sup>38</sup>

### **Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional**

#### **Tratamento quimioterápico da neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco**

Pacientes portadoras de NTG oriundas de MH são classificadas como baixo risco (escore Figo 0–6) em cerca de 95% dos casos, e o tratamento é feito com agente único, na maioria das vezes, metotrexato (MTX) ou ActD<sup>29,36</sup> (Tabela 4). O mais

usado é o MTX em regime de 8 dias, alternado com folinato de cálcio (leucovorina), conforme se segue: MTX 1 mg/kg de peso, IM, nos dias ímpares (D1, D3, D5 e D7), e folinato de cálcio 15 mg, VO, nos dias pares (D2, D4, D6 e D8), 30 horas após o MTX. Os ciclos são repetidos a cada 14 dias até normalização do hCG colhido semanalmente. Após normalização do hCG, realiza-se consolidação por 6 semanas, o que corresponde a três ciclos adicionais.<sup>29,36</sup> A remissão com esse esquema, conforme estadiamento Figo, é de: 67 a 77%, Figo (0-2); 46%, Figo (3-4); 35%, Figo (5-6).<sup>39</sup> Em caso de resistência a esse regime, o tratamento depende do nível de hCG. Se for menor que 300 mUI/mL, recomenda-se ActD e, se maior, utiliza-se poliquimioterapia com EMA-CO.<sup>29,36,39</sup> Outra conduta na resistência ao MTX é o estadiamento dinâmico, ou seja, fazer novamente o estadiamento e, se o escore permanecer 6 ou menos, opta-se pela ActD, e se 7 ou mais, por poliquimioterapia, preferentemente EMA-CO<sup>46</sup>. A ActD deve ser a primeira escolha no tratamento da NTG de baixo risco em casos de insuficiência hepática ou renal e quando houver contraindicação do uso de MTX.<sup>6</sup>

TABELA 4 Taxa de remissão primária na neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco de acordo com o regime utilizado

Regime de QT	Taxa de remissão primária
(1) MTX 0,4 mg/kg (máximo 25 mg)/dia, EV ou IM, por 5 d; repetir a cada 14 dias	87 a 93%
(2) MTX 30 a 50 mg/m <sup>2</sup> , IM, semanalmente	49 a 74%
(3) MTX 1mg/kg, IM, dias 1, 3, 5, 7; ácido folínico 0,1 mg/kg, IM, dias 2, 4, 6, 8; repetidos a cada 15 a 18 dias, ou quando necessário	74 a 90%
(4) MTX 100 mg/m <sup>2</sup> <i>push</i> EV, após 200 mg/m <sup>2</sup> em 500 mL SG5% a cada 12 h; ácido polínico 15 mg, IM ou VO, a cada 12 h por 4 doses começando 24 h após o início do MTX; repetir a cada 18 dias ou quando necessário	69 a 90%

(continua)

**TABELA 4** Taxa de remissão primária na neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco de acordo com o regime utilizado (*continuação*)

Regime de QT	Taxa de remissão primária
(5) ActD 10 a 13 mcg/kg, EV, diariamente por 5 dias; repetidos a cada 14 dias	77 a 94%
(6) ActD 1,25 mg/m <sup>2</sup> , EV, a cada 2 semanas	69 a 90%
(7) Alternando regimes 1 e 5 (MTX/ActD)	100%

MTX: metotrexato; EV: endovenoso; IM: intramuscular; VO: via oral; ActD: actinomicina D.  
Fonte: Lurain, 2011.<sup>38</sup>

**Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco**

Pacientes com escore Figo  $\geq 7$  são consideradas de alto risco.<sup>29,36</sup> O esquema mais utilizado é o EMA-CO, com ciclos repetidos a cada 14 dias e consolidação por 6 semanas, equivalente a três ciclos adicionais. A sobrevida em 5 anos é de 86,2%.<sup>29,36</sup> A resistência ao EMA-CO ocorre em 17% das pacientes. Nesse caso, é utilizado o esquema EP-EMA, mais tóxico que o anterior (Tabela 5).<sup>40</sup> Mais recentemente, TE/TP tem sido outra opção, entre outros motivos, por apresentar menor toxicidade que EP-EMA.<sup>29,36</sup> Para reduzir óbitos precoces em pacientes com doença muito avançada ( $> 6$  metástases, hCG  $> 700.000$  mUI/mL, Figo  $> 12$ ), inicia-se QT com baixas doses de etoposídeo e cisplatina, repetidas semanalmente por 1 a 2 ciclos,<sup>36</sup> complementando-se o tratamento com EMA-CO ou EP-EMA. A presença de metástases em fígado ou cérebro correlaciona-se com sobrevida a longo prazo de 27% e 70%, respectivamente. Se houver comprometimento concomitante dos dois órgãos, é reduzida para 10%.<sup>36</sup> Pacientes com metástase cerebral são tratadas com EMA-CO no Charing Cross, aumentando-se a dose do MTX e associando seu uso intratecal com resposta completa em 86% dos casos.

TABELA 5 Protocolos dos regimes EMA-CO e EMA-EP

Dia	Droga	Dose
1	Etoposíde	100 mg/m <sup>2</sup> diluídos em 200 mL de solução salina e infundidos EV em 30 min
	ActD	0,5 mg em <i>push</i> EV
	MTX	100 mg/m <sup>2</sup> em <i>push</i> EV
		200 mg/m <sup>2</sup> por infusão EV em 12 h
2	Etoposíde	100 mg/m <sup>2</sup> diluídos em 200 mL de solução salina e infundidos EV em 30 min
	ActD	0,5 mg em <i>push</i> EV
	Ácido folínico	15 mg, IM, a cada 12 h (4 doses) ou VO começando 24 h após o início do MTX
8	Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> diluída em solução salina e infundida em 30 min
	Vincristina	1 mg/m <sup>2</sup> em <i>push</i> EV
EP-EMA		
1	Etoposíde	100 mg/m <sup>2</sup> diluídos em 200 mL de solução salina e infundidos EV em 30 min
	ActD	0,5 mg em <i>push</i> EV
	MTX	100 mg/m <sup>2</sup> em <i>push</i> EV
		200 mg/m <sup>2</sup> por infusão EV em 12 h
2	Etoposíde	100 mg/m <sup>2</sup> diluídos em 200 mL de solução salina e infundidos EV em 30 min
	ActD	0,5 mg em <i>push</i> EV
	Ácido folínico	15 mg, IM, a cada 12 h (4 doses) ou VO começando 24 h após o início do MTX
8	Cisplatina	60 mg/m <sup>2</sup> , EV com hidratação prévia
	Etoposíde	100 mg/m <sup>2</sup> diluído em 200 mL de solução salina e administrada em 30 min

ActD: actinomicina D; MTX: metotrexato; EV: endovenoso; IM: Intramuscular; VO: via oral.

Fonte: Goldstein et al., 2012.<sup>40</sup>

### Gravidez após tratamento quimioterápico para neoplasia trofoblástica gestacional

Braga et al.<sup>41</sup> observaram que a primeira gravidez após tratamento quimioterápico resultou em 68,2% de gestações a termo com recém-nascidos saudáveis e normais. Efeitos adversos maternos e abortamentos foram significativamente maiores quando a gravidez ocorreu nos primeiros 6 meses após a QT. Em qualquer gestação subsequente, a placenta ou o material ovular deverão ser enviados para exame histopatológico e o hCG medido 6 semanas após o parto para diagnóstico de NTG oculto.

### Tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide

Ambos são tumores raros, oriundos do trofoblasto intermediário, no geral provenientes de gestações não molares. As pacientes acometidas apresentam-se com amenorreia ou sangramento anormal, e na ressonância magnética pode-se identificar massa sólida na cavidade endometrial, ou sólida ou cística no miométrio. O intervalo entre a gravidez e o tumor é variado, podendo manifestar-se desde o período puerperal até anos após o evento. A produção de hCG é pequena,<sup>36</sup> os tumores são relativamente resistentes ao tratamento quimioterápico, e a disseminação da doença ocorre por via linfática. Histerectomia com amostragem linfonodal pélvica tem papel importante no tratamento da doença confinada ao útero e, na falta de dados suficientes quanto à quimioterapia adjuvante, o Charing Cross recomenda oito ciclos de EMA-EP ou TE/TP quando a gestação ocorreu há mais de 4 anos.<sup>36</sup> Em pacientes com doença metastática, pode haver resposta ao regimes EP-EMA ou TE/TP. No TTSP, a imuno-histoquímica é positiva para hPL, hCG, inibina, Ki-67 superior a 14% e índice mitótico elevado, superior a 5/10 HPF. O TTE parece ter comportamento similar ao TTSP, o que é ainda controverso. A maioria dos estudiosos trata o TTE similarmente ao TTSP.

### Indicações cirúrgicas em neoplasia trofoblástica gestacional

A NTG é altamente responsiva ao tratamento quimioterápico, o que diminui as indicações de histerectomia como tratamento primário. Pode ser oferecida como primeira opção, entretanto, para pacientes com prole constituída e doença restrita ao útero (estádio I), associada a um curso de QT adjuvante, empregando agente único com objetivo de eliminar eventual metástase oculta. Essa abordagem não tem sido associada a aumento de complicações perioperatórias.<sup>1,47</sup> Se o exame histopatológico da peça uterina evidenciar CC, deverão ser realizados ciclos complementares de QT. Como tratamento secundário, histerectomia pode ser indicada para pacientes com doença resistente à QT ou como medida protetora da vida materna, quando houver hemorragia uterina grave ou sepse.<sup>42</sup> A ressecção cirúrgica de metástases, restritas a até três locais, em pacientes com doença resistente aos esquemas de quimioterápicos, pode ser exitosa, levando à cura. O PET-CT pode ser útil na identificação dos locais com doença residual ativa.<sup>29,36</sup> A metástase pulmonar isolada que é resistente à QT pode ser tratada por toracotomia ou por ressecção “em cunha”. Os critérios necessários para indicação dessa cirurgia são ausência de outra metástase, nódulo pulmonar unilateral solitário, ausência de comprometimento uterino e hCG < 1.500 mUI/mL.<sup>42</sup> Lesões residuais após QT, com hCG negativo, não têm indicação de ressecção.<sup>29</sup>

### Gravidez molar gemelar

A gravidez molar gemelar (GMG) ocorre quando a MH (completa ou parcial) é encontrada simultaneamente em uma gravidez normal. Trata-se de condição rara que, quando presente, representa um desafio ao prenatalista, não apenas pelos riscos iminentes da gravidez molar – evolução para NTG – como também pelas frequentes complicações clínicas associadas a essa doença.



A GMG acomete 1 em cada 20.000 a 100.000 gravidezes, ocorrência aumentada pelos préstimos da reprodução assistida. Em geral, ocorre em gestações dizigóticas dicoriônicas, com um ovo resultando em MHC e outro em placenta-feto normal, por isso essa associação será a mais tratada neste texto. A suspeita do diagnóstico da MHC com feto normal é feita pela US rotineiramente realizada entre a 12ª e a 14ª semana de gestação. Registra-se concepto sem anomalias morfológicas ao lado de placenta com as características ultrassonográficas típicas da MHC. Em cerca de 25% dos casos, há associação desses casos com cistose tecaluteínica bilateral. Nessas pacientes, os níveis de hCG estarão extremamente altos (cerca de 10 a 50 múltiplos da mediana). Por outro lado, as concentrações de alfafetoproteína, que são extremamente baixas em pacientes com MHC, encontram-se normais ou ligeiramente elevadas. O diagnóstico definitivo é possível graças ao estudo genético dos produtos da gravidez. A biópsia do viló corial da placenta normal e daquela com características molares ou mesmo a análise do líquido amniótico (obtido por amniocentese) ou do sangue fetal (colhido por cordocentese) fornecerão material para análise de cariótipo (nem sempre esclarecedor) e do polimorfismo de DNA (padrão-ouro) a fim de determinar a origem parental dos cromossomos desses tecidos (por comparação direta com os alelos paternos, quando disponíveis, ou por exclusão dos alelos maternos). Sabe-se que o feto normal possui cariótipo diploide, com um conjunto haploide materno e outro paterno, e na MHC todos os cromossomos são de origem paterna. Vale salientar que o diagnóstico genético antenatal deve ser aconselhado,<sup>43</sup> uma vez que o diagnóstico diferencial mais importante nesses casos é o de gravidez única de MHP, para o qual a terminação não deve tardar. Outro diagnóstico diferencial possível é o da displasia mesenquimatosa da placenta, cujo prognóstico é plenamente favorável.

Na suspeita de GMG, as pacientes devem ser encaminhadas ao CR para tratamento da D'TG, lugar que congrega médicos experimentados no acompa-



nhamento desses casos excepcionais. Feito o diagnóstico definitivo de GMG, e pelos riscos maternos iminentes, deve-se orientar a paciente, seu parceiro e familiares sobre as repercussões do caso e de seu prognóstico. Junto ao risco de hemorragia e de pré-eclâmpsia, e outras complicações clínicas descritas anteriormente, relativas ao esvaziamento molar tardio, deve-se ter em mente o prognóstico fetal e o risco de malignização. O prognóstico da GMG com MHC, em que se decidiu pela continuação da gravidez, mostra que 40 a 50% das pacientes conseguiram o nascimento de um conceito viável. Houve 20 a 30% de evolução para NTG após o parto, percentual que não parece ser diferente daquelas que terminaram eletivamente a gestação por ocasião do diagnóstico.<sup>44</sup> É fator de risco para a evolução para NTG a ocorrência de pré-eclâmpsia e de hemorragia transvaginal maciça. Há a interpretação de que, diante do desejo expresso da gestante, a gravidez pode ser interrompida em caráter eletivo consoante à lei brasileira que prevê abortamento nos casos em que a vida materna está sob risco. Decidindo-se pela manutenção da gravidez, imediatamente elevada a *status* de alto risco, as consultas de pré-natal devem ocorrer quinzenalmente, com minuciosa avaliação da pressão arterial e da propedêutica laboratorial para pré-eclâmpsia, assim como da avaliação fetal. Dosagens periódicas de hCG podem ser úteis, notadamente nos casos em que se observa uma curva decrescente desse hormônio, associada a menor risco de morte fetal intrauterina. Não se deve negligenciar a vigilância sobre a hematimetria materna, assim como deve ser universal a suplementação férrica, antevendo-se as emergências hemorrágicas. Da mesma forma, e notadamente nas pacientes com hCG > 100.000 mUI/mL, deve-se monitorar (ao menos mensalmente) a função tireoidiana e tratar os casos de hipertireoidismo clínico, pelos riscos de crise tireotóxica grave. A cada trimestre, radiografia de tórax, com evidente proteção abdominal, deve ser realizada a fim de despistar metástase pulmonar que indicaria imediata terminação da gravidez e

início de QT apropriada. A ressonância magnética permite visão espacial da localização placentária, bem como do grau de invasão trofoblástica, e deve ser complementar à US no momento do diagnóstico e na proximidade do parto.

Parto com maior hemorragia é previsível de modo que deve ser feito planejamento para essa situação (equipe treinada, reserva de sangue e, eventualmente, uso de técnicas hemostáticas via hemodinâmica). Ainda que nesses casos sejam relatados partos via vaginal, tem-se dado preferência à operação cesárea.

### **Caso clínico**

Identificação, queixa e duração: D.M.S, 20 anos de idade, branca, casada. Sangramento genital há aproximadamente 3 horas com cólica discreta.

HMA: primigesta de 15 semanas sob assistência pré-natal de baixo risco em unidade básica de saúde, relata corrimento escuro "em borra de café" há 4 semanas, sem outras queixas. Conta que na última consulta, há 15 dias, o médico achou o útero "grande para o tempo de gravidez" e "não conseguiu ouvir os batimentos fetais". Estava aguardando para fazer exame ultrassonográfico.

Exame físico: descorada +/4+, afebril, hidratada, pressão arterial de 160 x 110 mmHg, pulso de 84 bpm, frequência respiratória de 18 ipm. Abdome semigloboso. Útero amolecido, fundo uterino distando 26 cm da sínfise púbica, não se palpando partes fetais. O sonar Doppler não identificou batimentos fetais. Exame especular: presença de sangue vermelho escuro em moderada quantidade, exteriorizando-se pelo colo. Ao toque, colo uterino amolecido e impérvio.

Hipótese diagnóstica: sangramento da primeira metade da gravidez. Útero aumentado para idade gestacional, ausência de feto e hipertensão arterial conduzem à hipótese diagnóstica de MHC, associada à pré-eclâmpsia. Diagnóstico diferencial: gestação gemelar e gestação em útero leiomiomatoso.

Exames complementares: US obstétrica evidenciou útero aumentado de tamanho, preenchido por material heterogêneo, com áreas anecoicas arredondadas, entremeadas por áreas hipoeóicas e ausência de feto. Ovários aumentados de tamanho bilateralmente, com maior diâmetro de 10 cm no direito e 15 cm no esquerdo. Tipagem sanguínea O Rh+; hematócrito 25,8%; hemoglobina 8,7 g%; proteinúria positiva em fita (+), hCG 1.108.208,0 mUI/mL; TSH 0,05 uUI/mL; T4 livre 3,6 ng/dL. Radiografia de tórax normal.

Condução do caso: reserva de duas unidades de concentrado de glóbulos e realizado esvaziamento uterino por vacuoaspiração no mesmo dia, sob anestesia geral. Material uterino constituiu-se de estruturas vesiculares com diâmetros variados, preenchidas por líquido seroso, claro, permeadas por coágulos sanguíneos, pesando 1.250 g (Figura 6). Posteriormente, o exame histopatológico confirmou MHC. No pós-operatório imediato, a paciente



FIGURA 6 Aspecto macroscópico da mola hidatiforme completa.

Fonte: imagem cedida pela dra. Sue Yazaki Sun da EPM-Unifesp.

apresentou cefaleia e alterações visuais seguidas por convulsões tônico-clônicas, que cessaram com o uso intravenoso de sulfato de magnésio heptaidratado a 50% (dose de ataque 4 g e manutenção com 1 g/h por 24 horas). A paciente teve controle dos níveis pressóricos com uso de nifedipina. A alta hospitalar ocorreu no 6º dia de internação, e foi orientado retorno semanal no ambulatório de DTG.

Acompanhamento pós-molar: paciente apresentou parada completa do sangramento e normalização dos níveis pressóricos em 3 semanas. Foi prescrita contracepção hormonal oral. A curva de regressão do hCG mostrou queda inicial, com valor de 4.790,0 mUI/mL na terceira semana após o esvaziamento, seguida por aumento na 4ª e 5ª semana (6.148,0 e 11.860,0 mUI/mL, respectivamente). Na 5ª semana de acompanhamento, a USTV revelou útero com volume de 300 cm³, com área nodular medindo 5 cm hipervascularizada em sua porção fúndica, com perda da delimitação com o miométrio. Dopplerfluxometria evidenciou fluxo de baixa resistência em artérias uterinas.

Diagnóstico de NTG: acompanhamento em 3 semanas, mostrando dois valores consecutivos de hCG em ascensão, que associados aos achados de imagem levaram ao diagnóstico de NTG, mesmo na ausência de sintomas clínicos. A investigação de metástases pela radiografia de tórax e exame vaginal cuidadoso resultaram negativas. A NTG foi classificada como de baixo risco, 1:4 (hCG entre  $10^4$  a  $< 10^5$ , contabilizando dois pontos e nódulo uterino de 5 cm, contabilizando mais dois pontos). Ausentes metástases à radiografia de tórax, outros exames de imagem não foram solicitados.

Tratamento quimioterápico: optou-se pelo uso de QT por agente único com MTX e resgate de ácido folínico (MTX-FC), em regime ambulatorial. Foram realizados quatro ciclos de MTX-FC, havendo queda de hCG. No entanto, após o quarto ciclo, o hCG se elevou para 200 mUI/mL, caracterizan-

do resistência ao MTX. A radiografia de tórax nesse momento continuava normal. Optou-se pela ActD com negatização do hCG após o primeiro ciclo. Repetiram-se mais três ciclos de ActD após o primeiro hCG negativo. Antes de cada ciclo de QT, além do hCG, foram avaliados peso da paciente, hemograma, função renal e hepática. Os efeitos colaterais consistiram de náuseas e vômitos, controlados com uso de ondansetrona, e discreta queda de cabelo. O acompanhamento após a QT foi feito durante 1 ano, com determinação mensal do hCG, exame ginecológico e contracepção. Após esse período, a paciente recebeu alta do acompanhamento, sendo liberada para gravidez.

Pontos didáticos: MH no segundo trimestre associa-se a complicações clínicas, potencialmente ameaçadoras à vida materna (pré-eclâmpsia/eclâmpsia), hemorragia, desconforto respiratório, crise tireotóxica. US imediata ao início do sangramento, nesse caso, na 11ª semana, teria levado ao diagnóstico e evitado o quadro convulsivo. É importante o acompanhamento após o esvaziamento uterino com medidas semanais de hCG com vistas ao diagnóstico mais precoce possível da NTG, sobretudo em pacientes com útero 4 semanas maior que a idade gestacional e cistos tecaluteínicos, haja vista a chance de 50% de desenvolver NTG.

### **Considerações finais**

O quadro clínico da MH no primeiro trimestre é inespecífico, semelhante ao abortamento evitável e retido, e gravidez ectópica. USTV é imprescindível em todo sangramento no primeiro trimestre da gravidez. A análise da imagem em conjunto com a dosagem do hCG quantitativo aumenta a acurácia diagnóstica.

O exame histopatológico da MHC precoce, especialmente abaixo de 8 semanas, confunde-se com aqueles de MHP e abortamentos não molares. Marcação imuno-histoquímica para p57 será negativa nos casos de MHC.

Pacientes com perdas gestacionais sem exame histopatológico ou com exame inconclusivo devem realizar exame de hCG sérico 4 semanas após o término da gravidez. Se o exame estiver positivo, manter acompanhamento até normalização.

Atraso no diagnóstico e no esvaziamento molar leva a complicações médicas potencialmente ameaçadoras à vida materna, como hemorragia, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, crise tireotóxica e insuficiência respiratória.

Acompanhamento pós-molar com medida sérica semanal de hCG, quantitativa, antes e imediatamente após o esvaziamento molar, mantido por 6 meses após o primeiro exame negativo, deve ser pontual e rigoroso.

Evolução para NTG ocorre em 20% das MHC e de 1 a 5% das MHP. As pacientes com NTG alcançam cura em 92% dos casos.

O CC gestacional, em metade das vezes, origina-se em gravidez não molar e manifesta-se após longo período. Atenção às pacientes com quadro de pneumonia de difícil tratamento, acidente vascular cerebral, sangramento vaginal, doença metastática sem sede primária: hCG positivo orienta para o diagnóstico de CC, na ausência de gravidez.

## Referências bibliográficas

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009;112:654-62.
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):531-9.
3. Froeling FEM, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. *Curr Oncol Rep* 2014;16(11):408.
4. Ngan H, Kohorn E, Cole L, Kurman R, Kim S, Lurain J, et al. FIGO Cancer Report 2012. Trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2012;119S2:S103-36.

5. Braga A, Uberti H, Fajardo C, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med* 2014;59(5-6):241-7.
6. Blascaro A, Braga A, Berkowitz R. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015;37(1):42-51.
7. Sun S, Amed A, Bertini A, Camano L. Incidência da mola hidatiforme na Escola Paulista de Medicina. *Rev Ass Med Bras* 1992;38(4):217-20.
8. Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K, Sekiya S. Changes in the incidence of molar pregnancies. A population-based study in Chiba Prefecture and Japan between 1974 and 2000. *Hum Reprod* 2003;18(1):172-5.
9. Fisher R, Tommasi A, Short D, Kaur B, Seckl MJ, Sebire NJ. Clinical utility of selective molecular genotyping for diagnosis of partial hydatidiform mole; a retrospective study from a regional trophoblastic disease unit. *J Clin Pathol* 2014;67(11):980-4.
10. Yazaki-Sun S, Daher S, De Souza Ishigal MM, Alves MTS, Mantovani TM, Mattar R. Correlation of c-erbB-2 oncogene and p53 tumor suppressor gene with malignant transformation of hydatidiform mole. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32(3):265-72.
11. Petts G, Fisher RA, Short D, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Histopathological and immunohistochemical features of early hydatidiform mole in relation to subsequent development of persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2014;59(5-6):213-20.
12. De Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. [Hydatidiform mole and gestational trophoblastic disease.] *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;31:94-101.
13. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 2014;20(2):250-61.
14. Mazzariol FS, Roberts J, Oh SK, Ricci Z, Koenigsberg M, Stein MW. Pearls and pitfalls in first-trimester obstetric sonography. *Clin Imaging* 2015;39(2):176-85.
15. Ben-Arie A, Deutsch H, Volach V, Peer G, Husar M, Lavie O, et al. Reduction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia by early diagnosis and treatment. *J Reprod Med* 2009;54(3):151-4.

16. Joneborg U, Marions L. Current clinical features of complete and partial hydatidiform mole in Sweden. *J Reprod Med* 2014;59(1-2):51-5.
17. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86(5):775-9.
18. Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26(6):483-8.
19. Uberti E, Diestel M, Guimarães F, Lacerda M, Rosa M, Nápoli G, et al. Conduta na doença trofoblástica gestacional (DTG) – experiência de 10 anos de um centro de referência no manejo de pacientes com mola hidatiforme de evolução não complicada. *Rev Médica da St Casa* 2000;11(8):1990-4.
20. Lertkhachonsuk A, Israngura N, Tangtrakul S, Thanappapasr D, Charakorn C, Chittithaworn S. Complete hydatidiform mole: change in clinical profile over three decades. *J Reprod Med* 2012;57:470-4.
21. Cagayan M. Hydatidiform mole and its complications: review of patient profiles and management at the University of the Philippines–Philippine General Hospital. *J Reprod Med* 2014;59(5-6):235-40.
22. Maestá I, Peraçoli J, Passos J, Borges V, Pedrazzani C, Rudge M. Mola hidatiforme completa e eclâmpsia: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25(6):445-8.
23. Berkowitz R, Goldstein D. Presentation and management of molar pregnancy. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA (eds.). *Gestational trophoblastic disease*. 3.ed. Sheffield: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases, 2009. p.249-76.
24. Jauniaux E. Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta* 1999;20(5-6):379-88.
25. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):56-60.
26. Keay SD, Vatish M, Karterls E, Hillhouse EW, Randeve HS. The role of hCG in reproductive medicine. *BJOG* 2004;111(11):1218-28.
27. Rezende J, Montenegro C. Endocrinologia da gravidez. Trocas materno-ovulares. In: Rezende J, Montenegro C (eds.). *Obstetrícia fundamental*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p.52-9.
28. Marrs RP, Kletzky OA, Howard WF, Mishell DR. Disappearance of human chorionic gonadotropin and resumption of ovulation following abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135(6):731-6.



29. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S109-16.
30. Levavi H, Neri A, Bar J, Regev D, Nordenberg J, Ovadia J. "Hook effect" in complete hydatidiform molar pregnancy: a falsely low level of beta-HCG. *Obstet Gynecol* 1993;82:720-1.
31. Fu J, Fang F, Xie L, Chen H, He F, Wu T, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia (review). *Cochrane Collab* 2012;(2):1-42.
32. Uberti EMH, Fajardo MDC, da Cunha AGV, Rosa MW, Ayub ACK, Graudenz MDS, et al. Prevention of post-molar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: A simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up. *Gynecol Oncol* 2009;114:299-305.
33. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol* 1995; 22(2):157-60.
34. Delmanto L, Maestá I, Braga A, Michelin O, Passos J, Galotto F, et al. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007;29(10):506-10.
35. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(3):285-7.
36. Seckl MJ, Seble NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi39-50.
37. Dantas PRS, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MVC, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med* 2012;57(7-8):305-9.
38. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):11-8.

39. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. *Br J Cancer* 2012;107(11):1810–4.
40. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(1):111–31.
41. Braga A, Maesta I, Michelin OC, Delmanto LRG, Consonni M, Rudge MVC, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):568–71.
42. Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist* 2010;15(6):593–600.
43. Wee L, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenat Diagn* 2005;25:772–6.
44. Sebire NJ, Fosskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002;359:2165–6.
45. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015; 138(1):46–9.
46. Uberti EMH, Fajardo MC, Vieira da Cunha AG, Frota SS, Braga A, Ayub ACK. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia comparing biweekly eight-day Methotrexate with folinic acid versus Actinomycin-D, among Brazilian women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015; 37(6):258–65.
47. Pires LV, Uberti EMH, Fajardo MC, Vieira da Cunha AG, Ayub ACK, El Beltune P. Role of hysterectomy in the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia – Importance of receiving treatment in reference centers. *J Reprod Med* 2012; 57:359–68.

# 51

## Infecções na gestação

JOELMA QUEIROZ ANORADE

ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO

MARCELO ZUGAIB

### Introdução

Os exames solicitados no início do pré-natal são fundamentais para o adequado acompanhamento da gestante. As sorologias necessárias são: para sífilis, toxoplasmose, rubéola, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatites B e C. No terceiro trimestre, as sorologias para sífilis e HIV são repetidas. No entanto, o melhor momento para a realização desses exames é na concepção, pois as intervenções necessárias podem ser feitas antes do início da gestação.

### Sífilis

A sífilis é uma infecção sistêmica causada pelo *Treponema pallidum*, e sua evolução pode ser dividida em primária, secundária e terciária. Os casos de sífilis congênita evidenciam falhas na atenção durante o pré-natal, pois o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da gestante são medidas relativamente simples e eficazes na prevenção da doença.<sup>1</sup>

O número de casos de sífilis e de sífilis congênita tem aumentado no Brasil e no mundo. Entre 2005 e junho de 2012, foram notificados, no Brasil, 57.700 casos de sífilis em gestantes, dos quais a maioria ocorreu nas regiões Sudeste e Nordeste, com 21.941 (38,0%) e 14.828 (25,7%) casos, respectivamente. A incidência de sífilis congênita no Brasil, em 2011, foi de 3,3 casos por mil nascidos vivos, dos quais as regiões Nordeste e Sudeste apresentaram as maiores taxas, 3,8 e 3,6, respectivamente.<sup>2</sup> Nos Estados Unidos, em 2005, foram notificados 8,2 casos de sífilis congênita por 100 mil nascidos vivos e, em 2008, 10,1 casos por 100 mil nascidos vivos, mostrando a tendência de aumento do número de casos.<sup>3</sup>

A sífilis em gestante é doença de notificação compulsória no Brasil desde 2005. Para fins de vigilância epidemiológica, é considerado caso de sífilis na gestação quando a gestante apresenta evidência clínica de sífilis e/ou sorologia não treponêmica reagente durante o pré-natal, com teste treponêmico positivo ou não realizado.<sup>4</sup>

A sífilis primária caracteriza-se por lesão inicial denominada cancro duro, que aparece em média 21 dias após a infecção. Esse cancro é caracterizado por uma úlcera, única, indolor, com bordos endurecidos e fundo liso, que desaparece em torno de 3 a 6 semanas, acompanhada de linfadenomegalia regional, geralmente bilateral. As reações sorológicas treponêmicas para sífilis tornam-se positivas a partir da 3ª semana de infecção, e as não treponêmicas tornam-se positivas a partir da 4ª ou 5ª semana após o contágio. A sífilis secundária é marcada pela disseminação dos treponemas pelo organismo, e sua manifestação ocorre entre 6 semanas e 6 meses após o aparecimento do cancro, em aproximadamente 25% dos casos sem tratamento. Nesse momento, surgem lesões papulosas palmoplantares, placas mucosas, adenopatia generalizada, alopecia e os condilomas planos, que desaparecem

em aproximadamente 6 meses. As reações sorológicas são sempre positivas nesse período. Após o desaparecimento das lesões secundárias, a sífilis entra em um período de latência.<sup>1</sup>

A sífilis terciária ocorre em aproximadamente 1/3 das pacientes não tratadas. É caracterizada por poucos sinais e sintomas. Há formação da chamada goma sífilítica, doença cardiovascular e do sistema nervoso central (SNC). Essas manifestações ocorrem cerca de 5 a 20 anos após a doença se tornar latente.<sup>1</sup>

### Sífilis congênita

O *Treponema pallidum* atravessa a placenta e provoca infecção fetal. A passagem ocorre em qualquer momento da gravidez, mas o acometimento fetal é mais grave no início da gravidez. As manifestações da sífilis congênita são influenciadas pela idade gestacional da infecção materna e também pelo estágio da doença (maior nos estágios precoces com maior bacteremia), pelo tratamento ou não do quadro e pela resposta imunológica fetal.

Nas gestantes não tratadas que tiveram o parto no termo, o risco de infecção congênita é de 50% nas sífilis primária e secundária, de 40% na sífilis latente recente e de 10% na tardia.

O tratamento adequado da doença materna 30 dias antes do parto é muito importante na prevenção da infecção congênita. Setenta a 100% dos recém-nascidos (RN) de gestantes não tratadas serão infectados se comparados a 1 a 2% dos RN de mães adequadamente tratadas.

A infecção congênita está associada com óbito fetal e neonatal, parto prematuro, baixo peso ao nascimento, anomalias congênitas, doença clínica ao nascimento e sequelas tardias, como surdez e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor.<sup>1</sup>

### Diagnóstico laboratorial

Toda gestante deve ser testada para sífilis na primeira consulta, no início do terceiro trimestre e na admissão para o parto. Atualmente, o teste rápido para sífilis está disponível no serviço público, com resultado em 15 a 20 minutos.<sup>4</sup>

Os testes sorológicos para a sífilis são classificados em treponêmicos e não treponêmicos. Testes não treponêmicos são utilizados para rastreamento da doença e para o acompanhamento após a terapia e treponêmicos são os utilizados para o diagnóstico da doença.<sup>3</sup> Os testes Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) e Rapid Plasma Reagin (RPR) são os não treponêmicos mais utilizados rotineiramente. A sensibilidade desses testes, na fase primária, é de 78%, elevando-se nas fases secundária (100%) e latente (96%). Com mais de 1 ano de evolução, a sensibilidade é progressivamente reduzida. Os resultados falso-positivos podem ocorrer em virtude da própria gestação, das doenças autoimunes e mesmo de outras infecções. Após o tratamento, o VDRL apresenta queda progressiva nas titulações, podendo resultar reagente por longos períodos, mesmo após a cura definitiva da infecção.<sup>1</sup>

Os testes treponêmicos *fluorescent treponemal specific antibody absorption* (FTA-Abs), o *treponemal specific microhemagglutination test* (MTPHA) e os imunoenzimáticos (ELISA) são testes específicos que confirmam o diagnóstico e permanecem com resultado positivo para sempre. A sensibilidade dos testes treponêmicos na sífilis adquirida é de 84% na fase primária, de 100% nas fases secundárias e latentes e de 96% na sífilis terciária.<sup>1</sup>

### Tratamento

A penicilina é o fármaco de escolha para todas as apresentações da sífilis. Não há relatos na literatura de casos de resistência à penicilina.<sup>4-6</sup>

Para o tratamento da sífilis primária, secundária ou latente com menos de 1 ano de evolução, utiliza-se a dose total de 4.800.000 UI via intramuscular (IM), sendo 2.400.000 UI, IM, repetida em 7 dias.

Para a sífilis terciária ou com mais de 1 ano de evolução ou com duração ignorada, a dose total é de 7.200.000 UI, IM, sendo 2.400.000 UI, IM, aplicada semanalmente, em 7 e 14 dias, até completar a dose total.<sup>4</sup>

O tratamento da sífilis materna é considerado inadequado nas seguintes situações:

- quando realizado com qualquer medicamento que não seja a penicilina;
- quando inadequado para a fase clínica da doença;
- dentro do prazo dos 30 dias anteriores ao parto;
- na ausência de documentação de tratamento;
- na ausência de queda dos títulos após tratamento adequado;
- quando o parceiro não é tratado ou foi tratado inadequadamente ou quando não se tem a informação sobre o seu tratamento.<sup>4</sup>

Para as gestantes com história de alergia à penicilina, deve-se, inicialmente, dessensibilizá-las nos centros de referência e utilizar o tratamento com penicilina.<sup>4,5</sup>

Nos casos em que não for possível a utilização desse antibiótico, utiliza-se a eritromicina (estearato) 500 mg – 1 comprimido, a cada 6 horas, via oral (VO), por 15 dias (sífilis recente) ou 30 dias (sífilis tardia). Nessa situação, o feto não é considerado tratado.

O controle do tratamento é feito mensalmente com o VDRL. Se o título não cair ou subir no acompanhamento, recomenda-se tratar novamente o casal, o que também deve ser feito nos casos de interrupção do tratamento antes de se completar a dose total adequada.<sup>4,5</sup>

A reação de Jarix-Herxheimer pode ocorrer de 2 a 12 horas após o tratamento. É caracterizada por febre, cefaleia e mialgia e é causada pela liberação de toxinas após a lise das bactérias. Esse quadro aumenta o risco de parto prematuro e de sofrimento fetal.<sup>6</sup>

### **Toxoplasmose**

O agente etiológico é o *Toxoplasma gondii*, um protozoário que tem o gato como hospedeiro definitivo e os outros animais, incluindo o homem, como os hospedeiros intermediários.<sup>7</sup>

Estima-se que, ao redor do mundo, a cada ano, de 3 a 8 em cada mil nascidos vivos são infectados pelo *T. gondii*. Em São Paulo, um estudo analisando os casos sintomáticos no berçário anexo à maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) mostrou uma incidência de 2 em mil nascidos vivos.<sup>7,8</sup>

As gestantes não apresentam quadro clínico, geralmente, ou, se apresentarem, ele é muito sutil e não é percebido.

A ausência de anticorpos (imunoglobulina G [IgG] e imunoglobulina M [IgM]) específicos para *T. gondii* identifica as pacientes suscetíveis. Todas essas gestantes devem receber orientações da equipe de saúde sobre como evitar a doença, e a sorologia deve ser repetida mensalmente até o final da gravidez.

As seguintes orientações devem ser fornecidas:

- não ingerir carnes cruas ou mal cozidas;
- toda carne deve ser cozida até atingir temperatura superior a 67°C;
- a água deve ser tratada ou fervida;
- lavar frutas e verduras adequadamente;
- usar luvas para manipular carnes cruas;
- não utilizar a mesma faca para cortar carnes e outros vegetais ou frutas;



- proteger os alimentos de moscas e baratas;
- ferver e pasteurizar leite antes do consumo;
- evitar contato com qualquer material que possa estar contaminado com fezes de gatos, como solo, gramados e caixas de areia.<sup>7</sup>

Os gatos domésticos devem ser alimentados com carnes bem cozidas ou rações comerciais. Suas fezes devem ser desprezadas diariamente, com lavagem do recipiente com água fervente, pois, com essa medida, o oocisto não se torna infectante, já que necessita de no mínimo 24 horas em temperatura ambiente para atingir essa fase.<sup>7</sup>

Os anticorpos da classe IgG surgem após 2 semanas do início da infecção, atingem o pico com 6 a 8 semanas e persistem por período indefinido. Por outro lado, os anticorpos da classe IgM podem ser detectados precocemente, com 1 semana de infecção, geralmente desaparecendo em torno de 12 semanas.<sup>7,9</sup>

A presença de IgM no soro materno não é diagnóstico definitivo de infecção aguda. Pode corresponder a resultado falso-positivo de IgM, reação cruzada ou sua persistência após infecção passada.<sup>9</sup>

Nos casos suspeitos da doença, recomenda-se o início imediato da profilaxia da transmissão vertical com espiramicina, na dose de 3 gramas ou 9.000.000 UI ao dia, até descartar o caso como doença aguda. Se isso não for possível, deve-se mantê-la até o final da gravidez. Essa droga pode ser utilizada no primeiro trimestre da gravidez. Também nos casos suspeitos, orienta-se nova sorologia com teste diferente do rastreamento inicial. Os testes mais utilizados são a IgM imunofluorescência e o teste de avides de IgG.

A avides de IgG foi introduzida no rastreamento das infecções. Ele avalia a afinidade entre o anticorpo da classe IgG e o antígeno. Esse teste tem auxiliado na diferenciação de uma infecção recente de outra adquirida há

algum tempo, uma vez que a afinidade do anticorpo pelo antígeno tende a aumentar com o intervalo de tempo. Dessa forma, a presença de alta avidéz permite definir que a infecção ocorreu há mais de 12 a 16 semanas, e a baixa avidéz que a infecção ocorreu nos 3 meses anteriores.<sup>10</sup>

Embora seja documentado que alta avidéz pode indicar infecção crônica, a presença de IgG de baixa avidéz, por si só, não é suficiente para indicar quadro agudo, já que há fatores que interferem na maturação da IgG durante a gestação. Essa maturação é variável e depende da idade gestacional no momento da infecção, da utilização da espiramicina e também de fatores individuais. Essas variáveis devem ser consideradas durante a interpretação dos resultados dos exames. Não se sabe se o retardo na maturação da IgG interfere na taxa de transmissão vertical da toxoplasmose.<sup>10</sup>

### **Infecção fetal**

A taxa de transmissão vertical do toxoplasma é de 14% no primeiro trimestre, 29% no segundo e 59% no terceiro. No momento do parto, essa taxa pode ser de 80%. No entanto, a gravidade do acometimento fetal é muito maior nos casos da doença na primeira metade da gravidez. No terceiro trimestre, a retinocoroidite ocorre, mas calcificações cerebrais e hidrocefalia não são mais observadas.<sup>7</sup>

A maioria dos RN é assintomática ao nascimento já que a tríade clássica de retinocoroidite, hidrocefalia e calcificações intracranianas está presente em apenas 10% dos casos. Na maioria das crianças afetadas, as sequelas são tardias e a manifestação mais comum é a retinocoroidite, que pode acometer até 70% dos infectados.

TABELA 1 Risco de doença congênita de acordo com a idade gestacional na qual ocorreu a infecção materna<sup>11</sup>

IG – do quadro clínico (semanas)	Transmissão vertical (%)	Risco de desenvolvimento de sinais clínicos na criança até 3 anos (%)
12	6	75
16	15	55
20	18	40
24	30	33
28	45	21
32	60	18
Acima de 36	70 a 80	15 a 12

IG: idade gestacional.

Infecção fetal – diagnóstico

Ultrassonografia

Os principais achados são: hidrocefalia, calcificações intracranianas, hepatoesplenomegalia e espessamento da placenta. Catarata, hidropsia fetal e intestino ecogênico também podem ser encontrados. Essas alterações são observadas em aproximadamente 28% dos fetos infectados.<sup>12</sup> Nos fetos infectados e em casos suspeitos, é importante realizar acompanhamento ultrassonográfico quinzenal, para detectar alterações tardias, as quais podem modificar a condução dos casos.<sup>7</sup>

Procedimento invasivo

A amniocentese está indicada nos casos de soroconversão diagnosticada na repetição da sorologia, na presença de quadro clínico com confirmação pela sorologia e nos casos com alterações ultrassonográficas sugestivas de toxo-

plasmose congênita. No líquido amniótico, a pesquisa do parasita é realizada pela técnica do teste de proteína C reativa (PCR) e/ou cultura e isolamento.<sup>7</sup>

A sensibilidade do diagnóstico molecular por PCR no líquido amniótico está em torno de 81 a 100%.<sup>8</sup> A coleta do líquido amniótico deve ser realizada, preferencialmente, após 4 semanas do início da infecção, durante a fase de parasitemia materna, e também a sensibilidade do PCR é maior quando o procedimento é realizado após a 21ª semana de gravidez.<sup>9,13</sup>

Nos casos de doença aguda, após 32 semanas de gestação, não é recomendado o procedimento invasivo pela elevada taxa de transmissão vertical nesse período e deve-se iniciar o tratamento com as três medicações, imediatamente.<sup>8</sup>

#### Tratamento da infecção fetal

O tratamento da infecção fetal baseia-se na utilização de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico até o final da gestação. As dosagens são:<sup>14,15</sup>

- sulfadiazina 3,0 g/dia (2 comprimidos de 500 mg, a cada 8 horas);
- pirimetamina 50 mg/dia (1 comprimido de 25 mg, a cada 12 horas);
- ácido folínico 15 mg/dia (1 comprimido de 15 mg/dia).

A pirimetamina e a sulfadiazina são antagonistas do ácido fólico, atuam sinergicamente no ataque aos taquizoítas e podem causar supressão da medula óssea. Entre os efeitos adversos estão anemia, leucopenia, plaquetopenia e insuficiência renal reversível. Em razão da toxicidade desses fármacos, sua prescrição é limitada aos casos comprovados de infecção fetal.<sup>7,14,15</sup>

Um hemograma quinzenal tem de ser realizado para controlar o número de glóbulos vermelhos, plaquetas e leucócitos e, na presença de alterações, as medicações devem ser suspensas e espiramicina, na dose de 3 g/dia, precisa ser prescrita. O tratamento é contraindicado durante o primeiro trimestre da

gestação, devendo ser iniciado a partir da 16ª semana. Nesse trimestre, deve ser utilizada a espiramicina na dose de 3 g/dia e, nos casos com o resultado da pesquisa do toxoplasma no líquido amniótico negativo, deve-se manter a espiramicina até o final da gestação.<sup>7,14</sup>

Para as pacientes não gestantes que adquirirem toxoplasmose aguda, recomenda-se intervalo de 6 meses entre o quadro clínico ou a confirmação sorológica e o início da futura gestação.<sup>7,10</sup>

### **Rubéola**

A rubéola é uma doença em erradicação no Brasil. A vacinação é o principal meio de prevenção da doença, e a rubéola e a síndrome da rubéola congênita (SRC) estão na lista nacional de doenças de notificação compulsória desde 1996.

A infecção aguda em gestantes é rara, mas se ocorrer no primeiro trimestre é grave. A transmissão vertical do vírus da rubéola varia de acordo com a idade gestacional. Segundo alguns autores, a infecção materna durante o primeiro trimestre pode acometer o feto em torno de 81% dos casos, variando de 67 a 90% até a 11ª semana de gestação. No segundo trimestre, esse risco atinge em torno de 39%, elevando-se para 53% no terceiro trimestre, mas sem repercussões fetais importantes.<sup>16,17</sup>

Pode provocar abortamento precoce ou tardio, óbito fetal, infecção congênita sem anomalia fetal, embriopatia e aparecimento tardio de defeitos. Entre as repercussões para o feto e o RN estão: surdez, alterações oculares (catarata e glaucoma), alterações cardiovasculares, principalmente a persistência do canal arterial e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. Em alguns casos, há manifestações clínicas ao nascimento como: hepatoesplenomegalia, icterícia, meningoencefalite, miocardite e trombocitopenia.<sup>16,17</sup>

A sorologia para rubéola ainda é importante na rotina no pré-natal para detecção das gestantes suscetíveis. As pacientes não imunes devem ser vacinadas no puerpério, no momento da alta hospitalar, sem risco para os RN.<sup>16</sup>

No calendário de vacinação do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, é aplicado de forma combinada com as vacinas contra o sarampo e a caxumba (vacina tríplice viral), aos 12 meses de vida, com uma segunda dose entre 4 e 6 anos de idade. Aproximadamente 95% das pessoas vacinadas soroconvertem entre 14 e 28 dias após o recebimento da primeira dose.<sup>16</sup> A vacinação é recomendada para mulheres em idade fértil e nas maternidades no pós-parto e pós-aborto. O atendimento às adolescentes é um momento importante para verificar imunidade contra rubéola e a paciente, sendo suscetível, deverá ser vacinada.<sup>3</sup>

A imunização é contraindicada durante a gestação. As mulheres vacinadas devem evitar a gravidez durante um período mínimo de 28 dias.<sup>18</sup> Em 2001, no Estado de São Paulo, houve campanha de vacinação em massa, na qual 6.473 gestantes foram vacinadas inadvertidamente. Após acompanhamento e triagem, 811 pacientes eram suscetíveis e foram acompanhadas até o momento do parto. As amostras de sangue de 27 RN foram IgM reagentes para rubéola e uma avaliação completa das crianças foi realizada e nenhuma apresentou acometimento sugestivo de SRC até o momento.<sup>19</sup>

### **Citomegalovírus**

O citomegalovírus (CMV) é um DNA vírus membro da família *Herpesviridae*. Durante a viremia materna, a transmissão materno-fetal ocorre e pode ser após uma primoinfecção (mais frequente) ou após a infecção secundária (re-infecção com outro tipo do vírus ou após reativação de uma infecção latente). A taxa de transmissão vertical varia com o tipo de infecção materna: entre 30 e 50% para as infecções primárias e 0,1 e 3% para as infecções secundá-

rias.<sup>20</sup> A idade gestacional no momento da infecção materna tem um papel importante sobre a taxa de transmissão vertical, que aumenta com a idade gestacional: 36% no primeiro trimestre, 44% no segundo e 77,6% no último trimestre. Contudo, as consequências da infecção por CMV são mais graves quando a infecção materna ocorre antes da 20ª semana.<sup>20</sup>

A infecção por CMV é endêmica e ocorre durante todo o ano. Na população na qual cerca de metade das grávidas não são imunes no início da gravidez, estima-se que 1% delas irá desenvolver infecção primária, enquanto infecção secundária ocorrerá em cerca de 5% das grávidas imunes.<sup>20</sup> Nos dados das gestantes atendidas na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP entre 2008 e 2010, 92,5% delas eram imunes no início do pré-natal.

Analizando a urina dos RN, o CMV foi encontrado em 1,08% das amostras, em estudo realizado por Mussi-Pinhata et al., em Ribeirão Preto.<sup>21</sup>

O diagnóstico da infecção materna por CMV é realizado pela sorologia. Os anticorpos da classe IgM aparecem nos primeiros dias após a infecção, atingem o pico durante o primeiro mês e depois vão declinando. A IgM pode ser detectada nos 3 primeiros meses após o início da infecção, embora também possa persistir por mais tempo.<sup>21</sup> Para diagnosticar as infecções recentes que aconteceram há cerca de 3 meses, utiliza-se a avaliação da avididade de IgG. No início da infecção primária, os anticorpos mostram uma fraca avididade para o antígeno, mas, com o passar do tempo, essa avididade aumenta. O estudo desses parâmetros é útil para a distinção entre infecção primária e secundária e também para a determinação da possível data da primeira infecção materna.<sup>22</sup>

O rastreamento universal na gravidez não é recomendado; no entanto, deve ser realizado nas gestantes funcionárias das áreas da saúde e da educação infantil e nas imunodeprimidas. A maior fonte de contaminação das gestantes é pelo contato íntimo com filhos com quadro gripal.<sup>20</sup>

Para o grupo de pacientes suscetíveis, algumas orientações, como lavar bem as mãos e evitar contato íntimo com pessoas com quadro gripal, mesmo filhos, ajudam na prevenção da primeira infecção.

### Diagnóstico da Infecção fetal

#### Ultrassonografia e ressonância magnética

Na suspeita de infecção congênita, a ultrassonografia é um exame muito importante, mesmo não sendo um método sensível para o diagnóstico da infecção fetal. As alterações nesse exame são tardias e pouco específicas.

Entre as alterações já descritas, estão: ventriculomegalia, calcificações cerebrais, microcefalia, cardiomegalia, derrame pericárdico, hepatoesplenomegalia, calcificações hepáticas, ascite, intestino ecogênico, placentomegalia, restrição de crescimento fetal e hidropsia.<sup>23</sup>

O espectro das lesões do SNC é heterogêneo, com múltiplas alterações que podem aparecer tardiamente. As alterações da mielinização e dos giros cerebrais não são detectadas pela ultrassonografia e ressonância magnética (RM) pode complementar. Já no diagnóstico das calcificações cerebrais, a ultrassonografia tem sensibilidade maior. De Vries et al., em 2004, estudaram 11 casos de RN com infecção congênita por CMV e somente 3 tinham sido diagnosticados no período pré-natal.<sup>24</sup> A RM forneceu informações adicionais ao exame ultrassonográfico, como polimicrogiria, displasia de hipocampo e anormalidades da substância branca periventricular.<sup>24</sup> Malinger et al. demonstraram que a neurosonografia é similar à RM e melhor que a ultrassonografia no diagnóstico de alterações do SNC. Esses autores relatam que a RM realizada antes da 25ª semana de gestação pode não diagnosticar lesões que surgirem após essa idade gestacional, como a migração dos giros, que ocorrem após a 26ª semana. O exame realizado no final da gestação pode ser mais preciso.<sup>25</sup>



A RM pode fornecer informações adicionais como anomalias dos giros cerebrais, hipoplasia cerebelar e alterações da cortical, segundo Piconde et al. Ela pode ser importante nos casos com anomalias do SNC, nos quais a RM confirma os achados da ultrassonografia e pode diagnosticar outras anomalias. Nos casos com alterações em outros órgãos, sem acometimento do SNC, a RM revelou alterações cerebrais em 7 de 14 casos analisados, modificando o prognóstico.<sup>26</sup> Enders et al. observaram que os casos com alterações na ultrassonografia e com resultado positivo da pesquisa viral no líquido amniótico ou no sangue fetal foram os de pior prognóstico da doença fetal e do RN.<sup>27</sup>

A definição do prognóstico dos RN infectados é muito difícil. O exame ultrassonográfico normal é um parâmetro utilizado para orientação dos casos.<sup>28</sup> Em análise, o valor prognóstico da presença de anomalias ecográficas, bem como dos principais parâmetros biológicos no sangue de fetos infectados em um estudo retrospectivo de 73 fetos infectados (PCR, CMV positivo no líquido amniótico). O valor prognóstico da taxa de plaquetas, transaminases, gama-GT, a presença de uma viremia fetal e a presença de IgM específicos foram analisados. Em análise uni e multivariável, só a presença de uma trombocitopenia e de uma anomalia ecográfica, qualquer que seja, estava associada a mau prognóstico. A realização de cordocentese pode ser justificada, não com finalidade diagnóstica, mas para avaliação do prognóstico fetal.<sup>28,29</sup>

#### Detecção viral no líquido amniótico

A presença do vírus no líquido amniótico confirma a infecção fetal, sendo realizada pela técnica de PCR e/ou cultura viral. Os vírus replicam o epitélio tubular renal do feto e, em seguida, são excretados pela urina fetal e atingem o líquido amniótico.

O procedimento invasivo deve ser realizado 6 a 8 semanas após a infecção materna, para reduzir a taxa de falsos-negativos. Também deve ser

efetuado depois da 21ª semana de gestação para que a diurese fetal já esteja bem estabelecida.<sup>20</sup> A sensibilidade do PCR varia entre 73 e 100%.<sup>20</sup> A variabilidade da sensibilidade do PCR, explica-se por condições inapropriadas de colheita do líquido amniótico (LA) (menos de seis semanas após soroconversão ou antes das 21 semanas de gestação), mas também pelas diferentes técnicas de PCR utilizadas. A detecção do vírus na urina dos RN permanece a técnica de referência para confirmar o caso de citomegalovirose congênita.<sup>20</sup>

### Tratamento da infecção fetal

Há estudos atualmente que utilizam a gamaglobulina hiperimune anti-CMV nos casos de infecção primária, tanto para redução da transmissão vertical quanto para tratamento dos fetos já infectados. Um grande entrave na sua utilização é o custo. Nigro publicou os resultados de um ensaio clínico não randomizado que avaliou a eficácia da imunoglobulina intravenosa em caso de primoinfecção por CMV. No primeiro grupo de 45 mulheres cujo feto era infectado (grupo tratamento), 31 foram tratadas com imunoglobulinas, enquanto 14 escolheram não ter o tratamento. A proporção de RN sintomáticos foi de 1/31 no grupo tratado e de 7/14 no grupo não tratado. Na segunda parte do estudo, 37 mulheres com primoinfecção por CMV foram tratadas até o parto e 65 outras pacientes não receberam tratamento. Dezesesseis por cento das mulheres tratadas e 40% das não tratadas tiveram RN infectados. Esses resultados são promissores, mas mais estudos são necessários para confirmá-los.<sup>30</sup>

Outro estudo, utilizando a gamaglobulina na tentativa de reduzir a transmissão vertical, encontrou taxa de 30% no grupo que recebeu a medicação e de 44% no grupo sem o tratamento. No entanto, esses dados não foram estatisticamente significativos.<sup>31</sup> Os casos de infecção fetal confirmada parecem indicar a eficiência da gamaglobulina, mas novos estudos estão sendo realizados.

### **Gestação e hepatites pelos vírus B (VHB) e C (VHC)**

A gestação não interfere ou interfere muito pouco no curso da doença. As pacientes com o diagnóstico estabelecido devem ser acompanhadas juntamente com o especialista em doenças infecciosas.

#### **Principais recomendações**

1. O rastreamento sorológico deve ser feito na primeira consulta do pré-natal, mesmo para as gestantes já vacinadas contra o VHB. As pacientes de risco para adquirir hepatite C, como as usuárias de drogas injetáveis, têm de repetir essa sorologia no final da gravidez.
2. A gestante não imune para VHB deve ser vacinada após o primeiro trimestre da gestação (esquema 0-1-6 meses).
3. A paciente com sorologia positiva para VHC deve realizar a pesquisa do RNA viral no sangue.
4. Discutir as medicações em uso no caso de gestantes com VHC. O tenofovir e a telbivudine são medicamentos classificados como categoria B e a lamivudine é de categoria C. Há diversos estudos mostrando que são seguras na gravidez.
5. Os procedimentos invasivos no pré-natal devem ser evitados nas gestantes portadoras do VHB ou VHC.
6. A via de parto para as pacientes portadoras do VHB e/ou VHC é de indicação obstétrica.
7. A amamentação não é contraindicada.
8. Os RN de mães com antígeno de superfície de hepatite B (AgHBs) positivo devem receber a vacina e a imunoglobulina nas primeiras 12 horas de vida.

## Referências bibliográficas

1. De Santis M, De Luca C, Mappa I, Spagnuolo T, Licamelli A, Straface G, et al. Syphilis infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;430585.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico. Sífilis 2012, ano I – n°1. Disponível em: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br). Acesso em 20/02/2013.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis – United States, 2003–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(14):413–7.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso do Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
5. Norwitz ER. Syphilis in pregnancy. Up To Date, 2015. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Acesso em 05/06/2015.
6. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91(3):217–26.
7. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6.ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2006. p. 947–1091.
8. Amorim Filho AG, Andrade JQ. Toxoplasmose. In: Zugailb M, Bittar RE (eds.). *Protocolos assistenciais*. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2011. p.309–16.
9. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):554–66.
10. Candolfi E, Pastor R, Huber R, Fillseth D, Villard O. IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample in immunocompetent pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(1):83–8.
11. Dunn D. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimate for clinical counseling. *Lancet* 1999;353(9167):1829–33.
12. Abboud DP, Harika G, Saneia D, Gabriel R, Bednarczyk L, Chemla C, et al. Ultrasound signs of fetal lesions due to toxoplasmosis. *J Gynecol Reprod Biol* 1995;24(7):733–8.

13. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thuliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase chain reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994;331(11):695-9.
14. Wallon M, Ljou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4.
15. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz C, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*; 56(9):1223-31.
16. Cooper LZ, Preub SR, Alford CA Rubella. In: Remington JS, Klein JO. Infectious disease in the fetus and newborn infant. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
17. Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, Figueiredo CA, Oliveira MI, Zugalb M, Rubella in pregnancy: Intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Virol* 2006;35(3):285-91.
18. São Paulo. Secretaria Estadual da Saúde. Centro de Vigilância Sanitária. Disponível em [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm\\_dex.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm_dex.htm). Acesso em 20/01/12.
19. Sato HK, Sanajotta AT, Moraes JC, Andrade JQ, Duarte G, Cervi MC, et al; São Paulo Study Group for Effects of Rubella Vaccination During Pregnancy. Rubella Vaccination of Unknowingly Pregnant Women: The São Paulo Experience, 2001. *J Infect Dis* 2011;204:5737-44.
20. Benoist G, Jacquemard F, Leruez-Ville M, Ville Y. Cytomegalovirus (CMV) congenital infection. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(3):248-60.
21. Mussi-Pinhata, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis* 2009;49:522-8.
22. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41(3):192-7.
23. Crino JP. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:71-80.
24. de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004;35:113-9.

25. Mallinger G, Ben-Sira L, Lev D, Ben Aroya Z, Kidron D, Lerman-Sagie T. Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:333-40.
26. Piconde O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2008;28:753-8.
27. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001;21:362-77.
28. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(7):900-5.
29. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *Br J Obstet Gynecol* 2008;115(7):823-9.
30. Nigro G. Maternal-fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(2):169-74.
31. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014;370:1316-26.

## Leitura suplementar

1. Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014;34(12):882-91.

# 52 HIV/aids e gravidez

GERALDO DUARTE

SILVANA MARIA QUINTANA

CONRADO MILANI COUTINHO

PATRICIA PEREIRA DOS SANTOS MELLI

## Introdução

Desde o seu reconhecimento como entidade clínica distinta em 1981 (Gottlieb et al., 1981), a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), que tem como agente etiológico o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vem impondo contínuos desafios aos infectologistas, obstetras e neonatologistas de todo o mundo. Tanto no período gestacional quanto no neonatal, os cuidados ininterruptos desses profissionais extrapolam os aspectos médicos da doença na tentativa de inverter as curvas ascendentes da infecção nas mulheres e de reduzir os agravos maternos e a transmissão vertical do vírus responsável por essa síndrome (Duarte et al., 2009; Stoszek et al., 2013).

Segundo informações da Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS, 2013), dos 35 milhões de pessoas diagnosticadas com a infecção pelo HIV até o final de 2013, a maioria absoluta vive em países não industrializados, comunidades onde essa infecção é uma das principais causas

de óbito entre mulheres na idade reprodutiva. Dos 2,7 milhões de novas infecções em 2013, aproximadamente 89% ocorreram nesses países. No entanto, observou-se objetivo incremento da transmissão heterossexual do HIV entre as mulheres de países não industrializados, as quais respondem por mais da metade dos 2,7 milhões de casos novos ocorridos em 2013. Esse contínuo processo de feminização da infecção HIV em países pobres resulta da fragilidade social feminina e das várias iniquidades às quais a mulher está sujeita em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. Dentro desse triste cenário, a informação otimista é que a velocidade de expansão dos casos de novas infecções reduziu em 21% nos últimos 10 anos, e espera-se que pelo menos 15 milhões de pacientes portadores da infecção tenham acesso aos medicamentos antirretrovirais até o final de 2015 (UNAIDS, 2014).

Avaliação crítica da evolução cronológica das taxas de prevalência da aids entre as mulheres brasileiras confirma que os números não são favoráveis a esse segmento. No início da epidemia, a proporção de casos entre homens/mulheres no Brasil era de 40/1; em 2013, chegou a 1,8 (MS-Brasil, 2014a). Outro detalhe que necessita de atenção é o elevado percentual de repetição de gravidez entre essas mulheres, que chega a 9.2% (Kreitchmann et al., 2015). Face a esse incremento da infecção entre as mulheres na idade reprodutiva, aflora a preocupação adicional para o obstetra, realçando sua responsabilidade no cuidado desse segmento populacional ao longo dos anos, com especial olhar para o controle da transmissão vertical do HIV (Stringer et al., 2008; Duarte et al., 2009; Schouten et al., 2011; Siegfried et al., 2011; Katz et al., 2015).

Neste capítulo serão contemplados aspectos específicos sobre a infecção HIV, todos de interesse prático para o cuidado prestado à gestante portadora dessa infecção, embasando teoricamente os pontos de maior relevância prática.



### **Classificação da infecção e replicação do HIV**

O HIV é classificado como um retrovírus da subfamília *Lentivirus*, cujo isolamento se deu na França em 1983 (Barré-Sinoussi et al., 1983). Apresenta envelope lipídico bilaminar originado da célula hospedeira contendo glicoproteínas (gp) próprias do vírus, denominadas gp120 e gp41, as quais emergem de sua superfície e são importantes no processo de infecção celular. Imediatamente abaixo do envelope está o nucleocapsídeo viral onde estão as proteínas (p). Dentro do nucleocapsídeo, encontra-se o core viral, em cuja parede se localiza a p24, importante marcador da presença do vírus.

No interior do core, encontra-se o material genético do vírus (RNA), várias proteínas e a transcriptase reversa. O HIV possui três genes que codificam suas proteínas estruturais (*gag*, *pol* e *env*). Para que ocorra a expressão funcional do vírus, são necessárias a presença e a ação de fatores reguladores (inibitórios ou facilitadores), também codificados pelo genoma viral. Eles são inadequadamente chamados de genes, visto que não codificam a formação de proteínas, apenas a regulam. Já foram descritos seis fatores reguladores: fator de transativação (*tat*), fator de regulação da expressão viral (*rev*), fator negativo da expressão viral (*nef*), fator de regulação da infectividade (*vif*), fator de regulação da liberação do vírion (*vpu*) e fator regulador inespecífico da interação entre o vírus e a célula infectada (*vpr*). Em sintonia com os genes virais, esses fatores coordenam a infectividade, a mutação e a replicação do vírus até o estabelecimento e a manutenção de sua latência (Wells e Poiesz, 1990; Levy, 2006; Knipe e Howley, 2013; Moir et al., 2015).

As técnicas de sequenciamento genético de cepas do HIV obtidas em diferentes partes do mundo permitiram criar a primeira classificação filogenética do vírus ainda na década de 1990. Hoje, sabe-se que a possibilidade de troca de material genético entre esses microrganismos fomentará, continuamente, novas classificações. Até o momento, já foram descritos dois

tipos de retrovírus causadores da aids, o HIV-1 e o HIV-2, os quais apresentam diferenças estruturais, epidemiológicas e fisiopatológicas (Clavel et al., 1986). Segundo dados da literatura, existem relatos da ocorrência no Brasil apenas do HIV-1, sendo descritos nove subtipos virais (A, B, C, D, F, G, H, J e K), dos quais o mais frequente no país é o subtipo B (Sanabani et al., 2006 e 2010). Essas diversidades são extremamente importantes para aferir eventuais diferenças fisiopatogênicas e diferentes padrões de resistência aos antirretrovirais (ARV), além da síntese de vacinas (Simon et al., 2006; Nabel et al., 2011; Barouch et al., 2015).

A despeito de outras células do organismo também apresentarem receptores CD4 (macrófagos, células do intestino delgado e do sistema nervoso), a fisiopatologia da infecção pelo HIV fundamenta-se na redução do número e na disfunção de linfócitos T CD4, elementos básicos do sistema imunológico humano (Feng et al., 1996; Knipe e Howley, 2013).

O HIV apresenta tropismo seletivo pelos linfócitos T-auxiliares (células da defesa), nos quais existem receptores específicos para o vírus (CD4), que se combinam com a gp120. Após essa interação entre o microrganismo e o receptor linfocitário CD4, a gp41 completa a fusão do vírus com a membrana celular do hospedeiro, utilizando os receptores secundários do HIV (CXCR4 e CCR5). Na realidade, são os receptores secundários que possibilitam a entrada do material genômico do HIV no linfócito ou no macrófago (Moir et al., 2015).

Após a penetração do nucleocapsídeo do HIV na célula, o vírus libera a enzima transcriptase reversa, responsável pela tradução do código genético na direção oposta da usual em todos os seres vivos (reversa). Dessa forma, o RNA viral origina o DNA pró-viral, criando condições de replicar seu próprio código genético. As proteases são capazes de cortar (enzimaticamente) e organizar todos os produtos do vírus, dando-lhe a conformação de partícula viral com todos os seus componentes estruturais. Ao serem liberadas

da célula infectada através da membrana citoplasmática, as novas partículas virais adquirem dela os componentes específicos para formarem seu envelope (Wells e Poiesz, 1990).

A entrada do HIV no organismo e seu reconhecimento pelo sistema imunológico deflagra a resposta imune baseada na produção de anticorpos. A replicação viral, consequentemente acometendo e destruindo novos linfócitos, compromete a defesa imunológica da pessoa infectada. As mutações constantes que o vírus apresenta limitam a efetividade dessa resposta humoral ao longo do tempo, fato que aponta para a necessidade de se conhecerem os limites que a característica mutacional desse vírus acarreta (Moir et al., 2015).

### **Transmissão do HIV**

As várias formas de transmissão do HIV podem ser agrupadas em três grandes categorias de exposição. A primeira é a exposição sexual, independentemente da manifestação da sexualidade (homossexual, heterossexual ou bissexual). A segunda considera a exposição parenteral ou de mucosas a sangue/hemoderivados, instrumentos e tecidos contaminados pelo vírus. A terceira é representada pela transmissão perinatal, que pode ocorrer pela via transplacentária, durante o parto ou por meio da amamentação (Read et al., 2007; Duarte et al., 2009). De acordo com os objetivos deste capítulo, a transmissão perinatal e as estratégias para sua redução serão o foco da abordagem.

### **Diagnóstico clínico e laboratorial**

Para o diagnóstico da infecção pelo HIV, utilizam-se anamnese, exame físico e exames subsidiários laboratoriais. Deve-se apontar que existem algumas particularidades limitantes da anamnese e que os exames não são indicados apenas para fazer o diagnóstico da retrovirose, mas também para aferir a evolução tanto da infecção como do comprometimento sistêmico da

paciente. Em relação ao diagnóstico, é importante também ressaltar a necessidade de reconhecer as complicações impostas pelo HIV ao organismo, denominadas infecções oportunistas e que demandam treinamento para serem reconhecidas e diagnosticadas (Knipe e Howley, 2013).

### Diagnóstico clínico

Como dito, existem algumas limitações do diagnóstico clínico (anamnese e exame físico) da infecção pelo HIV na gestante portadora assintomática dessa retrovirose. Nem sempre a anamnese consegue identificar mulheres expostas a maior risco de infecção, seja pelo desconhecimento real ou pelo temor de que seus hábitos e comportamentos, presentes ou passados, não encontrem a confidencialidade necessária para a situação por parte da equipe de saúde. Sabe-se que a presença de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), no passado ou no presente, constitui importante marcador de risco para a infecção HIV, mas essa parte “epidemiológica” da anamnese é inconstante em termos de contribuição efetiva para o diagnóstico (Duarte, 2004). Avaliação realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRPUSP) demonstrou que a anamnese conseguiu identificar fatores de risco para essa infecção em apenas 50,5% das gestantes portadoras do vírus (Duarte et al., 1991).

Na infecção aguda são poucos os casos que apresentam sintomas e, quando sintomáticas, manifestam-se como síndrome mononucleose-like, sem nenhuma especificidade. Na realidade, só quando a paciente começa a exibir sinais da síndrome (emagrecimento, adenomegalia persistente e diarreia, entre outros), a anamnese colabora definitivamente para o diagnóstico (Simon et al., 2006).

Sabe-se que o exame físico presuntivo do acometimento pelo HIV também é restrito na fase inicial da infecção, frequentemente assintomática.

Quando presentes as manifestações clínicas, elas são extremamente inespecíficas. Por questões óbvias, no período assintomático da infecção, não é possível inferir nem presumir seu diagnóstico. A linfadenomegalia generalizada e persistente, acompanhada de perda discreta de peso, caracteriza o início da fase sintomática da doença na grande maioria dos casos, incluindo as gestantes (Simon et al., 2006; Cohn e Clark, 2015).

Entre as manifestações clínicas mais comuns em pacientes nos estágios mais avançados da infecção (aids), observam-se o emagrecimento intenso, fadiga, presença de infecções oportunistas, sudorese noturna e diarreia. A presença de úlceras aftosas bucais e de orofaringe, sinusopatia, leucoplasia pilosa oral e infecções herpéticas também são frequentes, mas não são tão constantes quanto aquelas citadas anteriormente. Felizmente, o sarcoma de Kaposi é raro entre mulheres (Levy, 2006).

Diante dessas assertivas apontando as limitações da anamnese e do exame físico no diagnóstico da infecção HIV, sua triagem sorológica no pré-natal adquire proporções imperativas.

### Diagnóstico laboratorial

Para o diagnóstico inicial da infecção pelo HIV preferem-se os ensaios imunoenzimáticos (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA) em decorrência do custo relativamente baixo e de sua elevada sensibilidade. A evolução experimentada pelos testes ELISA nos últimos anos melhorou tanto a sua sensibilidade quanto a sua especificidade, ampliando a eficácia diagnóstica mesmo em períodos considerados críticos para o diagnóstico sorológico dessa infecção (infecção recente e avançada). Uma das mais importantes limitações do ELISA é que ele não está indicado para diagnóstico da infecção aguda pelo HIV, obviamente porque nessa fase ainda não existem anticorpos contra o vírus (MS-Brasil, 2013).

Diante das implicações psicológicas, sociais e legais do diagnóstico da infecção HIV, deve-se ter o cuidado de aferir a positividade dessa reação em duas amostras séricas distintas que demandam confirmação utilizando recursos laboratoriais de especificidade mais elevada (Western-blot, imunoblot ou imunofluorescência), destacando que a mais utilizada é o Western-blot. De maneira geral, se essa reação detectar anticorpos contra dois destes antígenos (p24, gp41, gp120 e gp160), ela é considerada positiva (MS-Brasil, 2013).

O elevado custo operacional e a complexidade técnica dos exames que detectam diretamente o HIV ou suas partículas (biologia molecular) limitam sua utilização no atendimento clínico de rotina, encontrando indicações apenas em algumas situações, como: diagnóstico precoce da infecção, Western-blot com resultado indeterminado e infecção perinatal (MS-Brasil, 2013; PTHIV-IPW, 2015).

O teste de diagnóstico rápido da infecção HIV representa um importantíssimo recurso de triagem e de diagnóstico que deve ser utilizado no momento em que a gestante chega à maternidade em trabalho de parto (Duarte et al., 2001). Caracteriza-se por ser técnica de simples execução (pode ser executada à beira do leito), apresentando elevada sensibilidade e especificidade adequada para essa finalidade (PTHIV-IPW, 2015). O teste de diagnóstico rápido do HIV permite que a gestante não testada no pré-natal (portanto, sem uso de ARV) tenha acesso à zidovudina (AZT) endovenosa durante o trabalho de parto e que seu recém-nascido possa utilizar esse fármaco no período neonatal. Além disso, permite orientar para o aleitamento artificial, evitando o aleitamento natural, importante fonte de contaminação para essas crianças. Hoje, os modernos algoritmos diagnósticos consideram os testes rápidos (tanto os plasmáticos quanto aqueles de fluido oral) como uma opção segura à triagem com o ELISA, principalmente em comunidades com limitados recursos laboratoriais (MS-Brasil, 2013).

A contagem de linfócitos T CD4 e a carga viral não são exames para diagnóstico da infecção HIV, mas, exames obrigatórios nos cuidados da gestante portadora dessa retrovirose (MS-Brasil, 2013).

**Diagnóstico do comprometimento sistêmico e classificação da infecção**

Sabendo-se que o acometimento orgânico provocado pelo HIV ao organismo materno é gradativo, torna-se fácil deduzir que a infecção se traduza clínica e laboratorialmente por fases, conforme orientado pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 1992).

Para a categorização ou classificação da infecção pelo HIV, é necessária a contagem dos linfócitos T CD4, traduzindo o estado imune celular da gestante frente à infecção ou a sua imunodeficiência (Tabela I). Hoje, a contagem dos linfócitos T CD4 passou a ser o principal marcador laboratorial para a indicação de início do tratamento inadiável da infecção com ARV e para a indicação ou não de profilaxia da pneumocistose causada pelo *Pneumocystis jirovecii*. Modernamente, a paciente pode fazer a opção de tratamento logo após o diagnóstico, independentemente da contagem do CD4. Como visto, a contagem dos linfócitos T CD4 é fundamental para informar a respeito da “saúde imunológica” da gestante.

**TABELA 1** Classificação da infecção causada por HIV segundo o CDC (1992)

Linfócitos T CD4 (em células/mL)	A Infecção aguda assintomática, linfadenopatia	B Sintomática, não A, não C	C Condições indicativas de Imunodeficiência
≥ 500	A1	B1	C1
200 a 499	A2	B2	C2
< 200*	A3	B3	C3

\*A3,B3, C1,C2 e C3 são definidos como casos de aids.

Para a aferição da quantidade de cópias de RNA viral no plasma (carga viral), é necessário o uso de técnicas de biologia molecular. Ela é definida pelo número de cópias do microrganismo por mililitro de plasma. Compensando o custo, a avaliação da carga viral fornece importantíssimas informações para mensurar a progressão da doença, auxiliar na decisão sobre o início de terapia ARV e determinar a eficácia desses fármacos no seguimento das pacientes. Com a evolução da doença sem nenhum tratamento, existe relação direta entre a carga viral plasmática detectada e a rapidez com que a infecção progride deteriorando o sistema imune (Moir et al., 2015).

Por ser um marcador objetivo da dinâmica do HIV no organismo, a carga viral é considerada o melhor indicador laboratorial de risco de transmissão vertical desse vírus, resposta que a contagem dos linfócitos T CD4 não consegue fornecer. Para essa função, o valor da avaliação da carga viral é fundamental. Além dessa importante função, para o obstetra ela apresenta valor adicional e indiscutível, visto que é utilizada para definir se a utilização do ARV será terapêutica (em caso de aids) ou profilática (transmissão vertical do HIV) e para definir a via de parto. Todas as técnicas para aferir a carga viral (Amplicor, NASBA, Nuclisens, *branched-DNA*) evoluíram e apresentam limites mínimos de detecção em torno de 40 cópias/mL de plasma (MS-Brasil, 2013).

### **Transmissão vertical do HIV**

A transmissão vertical do HIV pode ocorrer em três momentos: durante a gravidez, durante o parto e durante a amamentação natural. Sabe-se que infecção fetal por esse vírus ocorre com maior frequência no final da gravidez ou no momento do parto. Entretanto, cerca de 30 a 35% das transmissões ocorrem durante a gravidez, e há maior risco em mulheres que se infectam nesse período e naquelas cuja doença pelo HIV está avançada e/ou a carga



viral está elevada (Magder et al., 2005; MS-Brasil, 2010). Por essa razão, as medidas profiláticas visando a evitar essa transmissão são extremamente importantes em todos os momentos em que há possibilidade de ocorrer a transmissão vertical, não devendo se ater apenas ao período de maior risco (PTHIV-IPW, 2015).

Do que se sabe até o momento, o HIV não provoca malformações embriofetais. Em vista disso, todo o esforço para evitar a transmissão vertical não é pelo potencial histotóxico do vírus, mas para evitar infecção de prognóstico ainda desfavorável, que, apesar dos avanços terapêuticos, ainda não tem cura (PTHIV-IPW, 2015).

### **Fatores que influenciam a transmissão vertical do HIV**

Não há dúvidas de que o conhecimento dos fatores que aumentam o risco de transmissão vertical do HIV foi passo fundamental para a redução das taxas dessa forma de transmissão ao longo do tempo, visto que possibilitou a implementação de estratégias objetivas visando ao seu controle. Na realidade, a importância do reconhecimento e da identificação desses fatores transcende sua aplicação imediata, já que, além de permitir a adoção de condutas visando ao controle dos riscos passíveis de intervenção, estimula a pesquisa na busca de respostas para aquelas situações ainda sem estratégias assistenciais definidas (Duarte et al., 2008).

### **Fatores maternos**

Dentre os fatores maternos associados ao aumento da transmissão vertical do HIV, destaca-se a carga viral elevada. Isso ocorre nas fases aguda e avançada da infecção (Magder et al., 2005; MS-Brasil, 2013). Apesar de não ser infalível na predição dessa forma de transmissão, até o momento, aceita-se que a carga viral seja o mais importante preditor de risco para a transmissão

perinatal do vírus. Apesar de existir associação direta entre os valores da carga viral e a probabilidade de ocorrência da transmissão vertical do HIV, ela não é absoluta. Não existe carga viral tão baixa, na qual o risco de transmissão vertical seja nulo, nem carga viral tão elevada que permita afirmar o risco dessa forma de transmissão na totalidade dos casos. O que se sabe atualmente é que, com carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL, a transmissão vertical do HIV é evento possível, mas extremamente raro (Ioannidis et al., 2001; Tubiana et al., 2010; PTHIV-IPW, 2015).

Ênfase especial é dispensada à possibilidade de que algumas infecções genitais não ulcerativas possam induzir a produção de quimiocitocinas que atuam tanto na alteração da permeabilidade placentária ao vírus e aos linfócitos infectados quanto na indução da replicação do HIV. Em 2000, Landers et al. demonstraram que a *Prevotella bivia* e *Lactobacillus* não produtores de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) aumentavam a replicação do HIV, ao passo que o *Lactobacillus crispatus* inibia a replicação desse vírus. Também foi demonstrado que o sorotipo D da *Chlamydia trachomatis* aumenta a velocidade de replicação desse retrovírus, ao passo que o sorotipo L não apresenta essa característica (Landers e Duarte, 2000). Na sequência, Duarte et al. (2003) demonstraram que, *in vitro*, a *Neisseria gonorrhoeae* aumentava a replicação do HIV em até 133 vezes.

Avaliações epidemiológicas têm indicado que gestantes infectadas pelo HIV e portadoras de vaginose bacteriana apresentam maiores taxas de transmissão vertical desse vírus. Como na vaginose bacteriana há notável redução do *Lactobacillus crispatus* produtor de  $H_2O_2$  (principal lactobacilo da flora vaginal normal), evoca-se esse parâmetro como responsável pelo incremento da transmissão vertical do HIV (Landers et al., 2000). Todos esses dados indicam que a assistência pré-natal deve enfocar também o controle das infecções genitais, não apenas as infecções sistêmicas.

Durante o pré-natal, deve-se orientar que o tabagismo (Burns et al., 1994) e a parceria sexual múltipla com relações sexuais não protegidas por preservativos (Bulterys et al., 1993; Matheson et al., 1996) aumentam a transmissão vertical do HIV. Também são frequentes os relatos apontando a associação entre uso materno de drogas ilícitas por via endovenosa e aumento de até três vezes da transmissão vertical desse vírus (Bulterys et al., 1997). Para explicar esse fato, evoca-se a imunodepressão tanto materna (com consequente aumento da carga viral) quanto fetal aumentando a suscetibilidade à infecção (Friedman et al., 2003). Com o uso específico da cocaína, seja inalatório ou endovenoso, além dos efeitos citados (*up-regulation* da replicação do HIV e imunodepressão materna, fetal e neonatal), sabe-se que aumentam os microinfartos placentários que franqueiam a passagem transplacentária do vírus e a eliminação cervical do HIV, representando importante incremento da carga viral no conteúdo vaginal (Neely et al., 2007). Para explicar o aumento da replicação viral na presença de cocaína e seus derivados, evocam-se mecanismos epigenéticos, os quais são fundamentados nas hipóteses de Pandhare e Dash (2011). Essas drogas também predis põem ao descolamento prematuro de placenta normalmente inserida e à prematuridade, ambas situações que aumentam a transmissão vertical do HIV (Little et al., 1999). Enfim, sob o efeito de vários mecanismos fisiopatológicos, o uso de drogas ilícitas pela mãe aumenta o risco de transmissão vertical do HIV (Cook, 2011).

Ganho de peso materno insuficiente também tem sido implicado com o aumento dessa forma de disseminação do HIV, reforçando o papel do pré-natalista no sentido de evitar essa complicação (Villamor et al., 2005; Mehta et al., 2008a). Na realidade, ganho insuficiente de peso pode indicar que a doença está fora de controle e, normalmente, com carga viral aumentada, fator importante para o incremento da transmissão vertical do vírus em questão.

### Fatores obstétricos e anexiais

Com base nos resultados divulgados por Minkoff et al. (1995), após 4 horas de corioamniorrexe as taxas de transmissão vertical sofrem importante aumento. No entanto, na prática, não se comprova que o tempo de rotura da bolsa tenha influência tão clara sobre a taxa de transmissão vertical do HIV nos partos vaginais. No entanto, como cuidado adicional, posterga-se ao máximo a rotura das membranas na condução do trabalho de parto (Duarte, 2004).

De forma geral, estão contraindicados os procedimentos invasivos da cavidade amniótica (amniocentese) ou da circulação fetal (cordocentese) em gestantes infectadas pelo HIV (Tess et al., 1998; Somigliana et al., 2005; Davies et al., 2010; Gagnon et al., 2014). Havendo necessidade imperativa desses procedimentos, aconselha-se iniciar o uso de ARV previamente ao procedimento (Duarte et al., 2004). Também está proscria a aferição do pH fetal (coleta por micropunção da apresentação fetal) durante o trabalho de parto (Maiques et al., 1999).

De forma geral, a placenta funciona como barreira evitando a passagem de microrganismos da circulação materna para a circulação fetal. Sabe-se que a contaminação fetal pelo HIV pode ocorrer tanto pela passagem do vírus através da placenta, veiculado pelo linfócito materno (portanto, sem infectá-la), como secundariamente à placentite viral (Mofenson et al., 1999).

Questiona-se o efeito da lavagem do canal de parto na redução efetiva da transmissão vertical do HIV, mas sabe-se que a lavagem pode reduzir essa complicação em casos de corioamniorrexe com mais de 4 horas de evolução (Biggar et al., 1996). Como não é possível prever qual paciente apresentará rotura das membranas em trabalho de parto que exceda esse tempo, alguns serviços adotam essa conduta (Duarte, 2004). Segundo Gaillard et al. (2001), a lavagem com clorexidina 0,4% associa-se com redução da transmissão perinatal desse vírus, o que não foi confirmado por Shey et al. (2002). Também

existem evidências de que a lavagem do canal de parto reduz a incidência de septicemia de início precoce causada pelo *Streptococcus agalactiae* (Burman et al., 1992). Como visto, ainda não está definida a verdadeira contribuição dessa estratégia na redução da transmissão vertical do HIV.

Nos últimos anos, os resultados de importantes relatos da literatura indicaram interação positiva entre o AZT e a operação cesariana no sentido de reduzir a transmissão vertical do HIV em gestantes com características específicas (Mandelbrot, 1998). Em avaliação metanalítica de 15 trabalhos científicos, o The International Perinatal HIV Group (1999) concluiu que, entre mulheres americanas e europeias, a transmissão vertical do HIV observada em crianças nascidas de cesárea eletiva foi menor que naquelas nascidas de partos vaginais, notadamente naqueles instrumentalizados com fórceps ou vacuoextração, realizados em mulheres com elevada carga viral. Hoje, a literatura não deixa dúvidas do efeito positivo do uso dos ARV na redução objetiva das taxas de transmissão perinatal do HIV (Siegfried et al., 2011), bem como da cesárea em parturientes com carga viral acima de 1.000 cópias/mL (PTHIV-IPW, 2015).

### Fatores fetais

Sabe-se que algumas variáveis relacionadas ao feto e/ou recém-nascido são importantes na determinação do risco para a transmissão vertical do HIV. Entre elas, estão a perda da integridade da pele, a resposta imune celular deficiente e a ausência constitucional de genes que irão expressar os receptores secundários do HIV (Ometto et al., 1995). Destaca-se também que a resposta imune deficiente do recém-nascido representada por reduzida atividade celular citotóxica também tenha papel significativo sobre o aumento das taxas de transmissão vertical desse vírus (Rowland-Jones et al., 1993).

A presença da mutação homozigótica no gene que expressa o CCR5 no feto (Shalekoff et al., 2004) tem sido associada com proteção contra a trans-

missão vertical do vírus (Misrahi et al., 1998). Infelizmente, a frequência da deleção gênica hétero ou homozigótica desses receptores é baixa na população geral.

Prematuridade espontânea associada à infecção HIV tem sido motivo de inúmeras pesquisas e confirmada por alguns autores (Martí et al., 2007). Além do estado crítico de saúde dessas mulheres, frequentes infecções genitais somam-se no desencadeamento do trabalho de parto pré-termo, que pode chegar a 70% nos casos de mães com a síndrome já instalada.

### Fatores virais

Dados da literatura específica comprovam que a taxa de replicação do HIV, sua capacidade de induzir a formação de sincício e seu tropismo por macrófagos tanto em fetos como em recém-nascidos são variáveis que se associam com percentuais aumentados de transmissão vertical desse vírus (Ahmad, 2011; PTHIV-IPW, 2015). Apesar de alguns dados conflitantes, parece que tanto as taxas de transmissão vertical do HIV quanto os mecanismos envolvidos nessa transmissão podem ser influenciados pela elevada variação genética que o vírus apresenta (Karchava et al., 2006; Mehta et al., 2008b). Essas informações sinalizam para o cuidado necessário com o uso de ARV com fraca barreira contra mutação viral durante a gravidez e para o papel fundamental do uso de ARV combinados evitando mutações ligadas à resistência viral (MS-Brasil, 2010; Ferreira et al., 2011; Siegfried et al., 2011).

### Fatores pós-natais

Considera-se que a amamentação natural seja o principal mecanismo de transmissão do HIV no período pós-natal. Negada inicialmente, a transmissão do vírus através do aleitamento natural foi convincentemente demonstrada por Van de Perre et al. (1991). Hoje, não há mais dúvida da presença do

vírus nesse fluido nem do seu potencial infectivo, responsável por 14% dos casos de transmissão vertical do HIV na amamentação natural prolongada em gestantes com infecção crônica. O fato de a mãe utilizar ARV não controla adequadamente a eliminação do HIV pelo leite (Lehman et al., 2008). Por sua vez, em casos de infecção aguda, o aleitamento natural aumenta a transmissão vertical do vírus para 29% (Dunn et al., 1992). Esses dados reforçam a ideia de que o cuidado com a transmissão vertical não se encerra com o parto, mas continua no período puerperal (Duarte et al., 2005).

### **Cuidados pré-natais**

Analisando a documentação bibliográfica referente à transmissão vertical do HIV em gestantes brasileiras, observa-se que em 1991 a transmissão vertical foi de 34,5%, quando não se conhecia nenhuma intervenção profilática (Duarte et al., 1991). Com a adoção contínua de estratégias que mostravam efetividade na redução dessa forma de transmissão do HIV, observa-se sua redução ao longo do tempo (Duarte et al., 2006; MS-Brasil, 2010), atingindo 0,9% em diferentes populações da América Latina, incluindo o Brasil (Read et al., 2007). Os bons resultados obtidos com esse conjunto de intervenções têm na utilização dos ARV a medida de maior impacto na redução da transmissão vertical do HIV (Read e Newell, 2005; PTHIV-IPW, 2015).

Hoje, pode-se afirmar que o sucesso na redução da transmissão vertical do HIV é diretamente proporcional à capacidade de implementação do conjunto de intervenções já conhecidas para essa finalidade, independentemente do período gestacional em que serão adotadas (Duarte et al., 2009).

### **Identificação de gestantes portadoras do HIV**

Indubitavelmente, o melhor momento para orientação holística de gestantes contaminadas pelo HIV é no pré-natal iniciado precocemente. Para que

isso seja possível, a melhor estratégia é globalizar a identificação de gestantes portadoras do vírus, permitindo atendimento pré-natal diferenciado a essas mulheres e adoção de uma série de medidas que, seguramente, resultam em benefícios maternos e perinatais. Essa talvez seja a principal medida, deflagrando o processo que permite efetivar esses benefícios (Duarte et al., 2007). Sem saber quais pacientes precisam desse tipo de abordagem, é impossível viabilizar essas estratégias (MS-Brasil, 2010).

Sabe-se que a utilização de questionários estruturados na tentativa de identificar gestantes infectadas ou expostas ao risco de infecção pelo HIV, por melhor que sejam, apresenta falhas que os inviabilizam (Duarte et al., 1991). Atualmente, na assistência pré-natal do HC-FMRPUSP, a infecção pelo HIV durante a gravidez é pesquisada sorologicamente a cada 3 meses, e foi instituída a estratégia de incluir o parceiro na assistência pré-natal solicitando a pesquisa consentida da infecção HIV também para ele na primeira consulta de pré-natal, orientando-o claramente como se manter na condição de não infectado, em última análise evitando a transmissão para a gestante e, secundariamente, para seu filho (Duarte, 2007).

Dentro da ótica da triagem e do diagnóstico da infecção HIV em parturientes, deve ser lembrado o teste de diagnóstico rápido, importante recurso para identificação de parturientes sem a sorologia anti-HIV no pré-natal ou que a tenham realizado apenas no início da gravidez (Duarte et al., 2001).

### **Aspectos práticos da assistência pré-natal**

Além das orientações comuns do pré-natal, gestantes portadoras do HIV requerem informações adicionais diferenciadas. Essas orientações devem ser prestadas em linguagem simples, enfocando informação do diagnóstico, prognóstico, risco de transmissão vertical, efeitos deletérios de drogas recreativas (ilícitas) por via endovenosa e de outras doenças sexualmente transmissíveis,



uso do preservativo (para evitar exposição repetitiva ao vírus), tipo de aleitamento e anticoncepção futura. As informações devem ser prestadas, preferencialmente, por equipe multidisciplinar treinada para esse objetivo (toginecologista, pediatra, enfermeira, assistente social e psicólogo), evitando informações contraditórias. O aspecto holístico do atendimento é primordial, aumentando as chances de a paciente recuperar a autoestima, enfrentando melhor seu problema de saúde e promovendo elevadas taxas de adesão às orientações e tratamentos propostos. Gestantes com a infecção diagnosticada antes ou durante a gravidez chegam ao parto com parte de seus problemas familiares já discutidos. Aquelas diagnosticadas no momento do parto vivem intensas crises emocionais, algumas de difícil controle (Duarte, 2004).

Os exames físicos geral e especial seguem os passos rotineiros de uma consulta de pré-natal prestada a uma gestante não infectada (entre outros parâmetros, avaliar a ausculta pulmonar, ganho de peso, edema e pressão arterial), acrescentando apenas a palpação das cadeias ganglionares periféricas. O exame especular e a citologia cervicovaginal deverão ser realizados no início da gravidez e repetidos entre a 28ª e a 32ª semana de gravidez, visando ao diagnóstico precoce de lesões condilomatosas ou outras infecções genitais. No entanto, deve ficar claro que o exame especular deve ser realizado toda vez que houver indicação. Do ponto de vista laboratorial, além dos exames considerados rotineiros do pré-natal, estão indicadas a aferição trimestral da carga viral, CD4/CD8, hemograma e as funções hepática e renal. Segundo orientações do Ministério da Saúde, a genotipagem do HIV está liberada para gestantes, medida que encontra apoio entre os especialistas da área. Visando a detectar a viragem precoce, estão indicadas as reações sorológicas contra toxoplasmose, hepatites B e C, VDRL e rubéola a cada 3 meses. Devem ser lembrados a urocultura e o cultivo vaginal e endoanal do *Streptococcus agalactiae* (Duarte, 2004).

A partir da 28ª até a 32ª semana de gestação, orienta-se a realização mensal da avaliação do bem-estar fetal (perfil biofísico, dopplervelocimetria ou cardiotocografia). Se necessário, esses intervalos devem ser encurtados.

Em torno da 34ª semana de gravidez, indica-se a aferição da carga viral. Caso esteja acima de 1.000 cópias/mL, orienta-se a cesárea eletiva (membranas corioamnióticas íntegras, fora de trabalho de parto e gestação com mais de 38 semanas). Com cargas virais abaixo desse limite, a cesárea não reduz a transmissão vertical do HIV, sendo desnecessária para essa finalidade (MS-Brasil, 2010; PTHIV-IPW, 2015). Relembra-se, no entanto, a grande pressão que alguns profissionais exercem no sentido de indicarem cesárea em todas as pacientes portadoras do HIV com carga viral detectável, independentemente de sua contagem (Senise et al., 2012).

### Utilização de ARV em gestantes

Apesar de a abordagem do uso dos ARV no controle da infecção HIV e de suas complicações não serem o objetivo do presente capítulo, serão fornecidas algumas informações de utilidade para os obstetras, embasando-os minimamente para que possam auxiliar o infectologista, profissional responsável pelo controle dos ARV na condução dessas pacientes. Parte dessas informações é baseada nos consensos do Ministério da Saúde do Brasil (MS-Brasil, 2010, 2014b) e do Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission of The United States of America (PTHIV-IPW, 2015).

De acordo com Simon et al. (2006), os principais objetivos do uso de ARV são inibir a replicação viral, evitar o aparecimento de resistência e retardar a progressão da doença e a imunodeficiência. Hoje, considera-se como terapia ARV o que foi denominado de *highly active anti-retroviral therapy* (HAART), uma combinação de fármacos ARV que agem em diferentes pontos da replicação viral. Na Tabela 2, pode ser observado um sumário dos ARV dispo-

TABELA 2 Fármacos antirretrovirais utilizados no tratamento da infecção pelo HIV em gestantes

Classe	Agente	Outros nomes	Passagem placenta [taxa de droga recém-nascido/mãe]	Estudos carcinogênicos	Estudos teratogênicos	Categoria FDA
Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR)	Azidotimidina ou zidovudina	AZT ZDV	Humanos [0,85]	Positivo (em roedores, tumores epiteliais vaginais não invasivos)	Positivo (em roedores, em doses próximas das letais)	(C)
	Zalcitabina	ddC	Macacos [0,30-0,50]	Positivo (em roedores, linfomas de timo)	Positivo (em roedores, hidrocefalia, em altas doses)	(C)
	Didanosina	ddI	Humanos [0,5]	Negativo	Negativo	(B)
	Estavudina	d4T	Macacos [0,76]	Positivo Tumores de fígado e bexiga (em altas doses)	Negativo (porém, reduz taxa de cálcio no esterno de roedores)	(C)

(continua)

TABELA 2 Fármacos antirretrovirais utilizados no tratamento da infecção pelo HIV em gestantes (continuação)

Classe	Agente	Outros nomes	Passagem placenta (taxa de droga recém-nascido/mãe]	Estudos carcinogénéticos	Estudos teratogénicos	Categoria FDA
Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR)	Lamivudina	3TC	Humanos [-1,0]	Negativo	Negativo	(C)
	Abacavir	ABC	Sim Ratos	Positivo Tumores malignos e benignos de fígado, tireoide e do trato genital	Positivo (em roedores, anasarca e malformações esqueléticas)	(C)
	Tenofovir	TDF	Sim Humanos	Positivo Adenoma de fígado em fêmeas de ratos	Negativo (porém, osteomalacia em animais jovens)	(B)
	Emtricitabina	FTC	Sim Humanos	Negativo	Negativo	(B)

(continua)

TABELA 2 Fármacos antirretrovirais utilizados no tratamento da Infecção pelo HIV em gestantes (continuação)

Classe	Agente	Outros nomes	Passagem placenta [taxa de droga recém-nascido/mãe]	Estudos carcinogénéticos	Estudos teratogénicos	Categoria FDA
Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR)	Nevirapina	NVP	Humanos [-1,0]	Positivo Adenoma de fígado em ratos	Negativo	(C)
	Delavirdina	DLV	Desconhecida	Positivo Adenoma de fígado em ratos	Positivo (roedores, defeito de septo ventricular)	(C)
	Efavirenz	EFV	Em macacos, ratos, coelhos [-1,0]	Positivo Adenoma e carcinoma de fígado em ratos	Positivo (em macacos, anencefalia, anoftalmia e microftalmia)	(D)

(continua)

TABELA 2 Fármacos antirretrovirais utilizados no tratamento da infecção pelo HIV em gestantes (continuação)

Classe	Agente	Outros nomes	Passagem placentária (taxa de droga recém-nascido/mãe)	Estudos carcinogênicos	Estudos teratogênicos	Categoria FDA
Inibidores de protease (IP)	Indinavir	IDV	Humano [Mínima]	Positivo Adenoma de tireoide em ratos	Negativo (porém, costela supranumerária em roedores)	(C)
	Ritonavir	RTV	Humano [Mínima]	Positivo (adenoma hepático e carcinomas em camundongos machos)	Negativo (porém, criptorquidismo em roedores)	(B)
	Saquinavir	SQV	Humano [Mínima]	Negativo	Negativo	(B)
	Fosamprenavir	FPV	Desconhecida	Positivo (tumores hepáticos malignos e benignos em roedores machos)	Negativo	(C)

(continua)

TABELA 2 Fármacos antirretrovirais utilizados no tratamento da Infecção pelo HIV em gestantes (continuação)

Classe	Agente	Outros nomes	Passagem placenta [taxa de droga recém-nascido/mãe]	Estudos carcinogénéticos	Estudos teratogénicos	Categoria FDA
Inibidores de protease (IP)	Tipranavir	TPV	Desconhecida	Incompleto	Negativo (porém, retardo do processo de ossificação e restrição de crescimento em filhotes de ratos)	(C)
	Nelfinavir	NFV	Humano [Baixa]	Incompleto	Negativo	(B)

(continua)

TABELA 2 Fármacos antirretrovirais utilizados no tratamento da infecção pelo HIV em gestantes (continuação)

Classe	Agente	Outros nomes	Passagem placenta (taxa de droga recém-nascido/mãe]	Estudos carcinogénéticos	Estudos teratogénicos	Categoria FDA
Inibidores de protease (IP)	Darunavir	DRV	Incompleto	Ratos Adenoma hepático Não em humanos	Negativo	(C)
	Atazanavir	ATR	Humano [10%]	Incompleto	Poucos estudos	
	Amprenavir	APV	Desconhecida	Positivo Tumores hepáticos malignos e benignos em ratos e camundongos machos	Negativo (porém, ossificação deficiente em ratos e coelhos)	(C)
	Lopinavir/Ritonavir	LPV/RTV	Desconhecida	Positivo Tumores hepáticos malignos e benignos em ratos e camundongos machos	Negativo (porém, ossificação incompleta e aumento da variação esquelética em ratos)	(C)

(continua)



**TABELA 2** Fármacos antirretrovirais utilizados no tratamento da infecção pelo HIV em gestantes (*continuação*)

Classe	Agente	Outros nomes	Passagem placenta [taxa de droga recém-nascido/mãe]	Estudos carcinogénicos	Estudos teratogénicos	Categoria FDA
Inibidores da fusão	Enfuvirtide	T-20	Sem dados em humanos	Não foi feito	Negativo	(B)
	Maraviroc	MVC	Desconhecida	Negativo	Negativo	(B)
Inibidores da integrase	Raltegravir	RAL	Animals somente	Em andamento	Negativo	(C)

Fonte: modificada de Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women (PTHIV-IPW, 2015).

níveis no mercado, dispostos de acordo com o local de atuação impedindo a replicação do vírus e com a classificação para uso na gravidez segundo a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (PTHIV-IPW, 2015).

Não há dúvidas de que a diminuição da carga viral seja a estratégia mais eficiente para reduzir a transmissão vertical do HIV, a despeito de não ser a única. Considerando globalmente a importância das intervenções que contemplam a adoção de medidas gerais na redução da transmissão vertical do HIV, o maior impacto foi obtido com o uso profilático do AZT no protocolo *AIDS Clinical Trials Group 076*, também chamado de ACTG 076 (Connor et al., 1994). Como a redução da transmissão vertical com o AZT foi de 68% (deixando taxa residual ainda elevada de transmissão perinatal do vírus), houve aumento da pressão para uso da HAART também como profilaxia da transmissão vertical do HIV (PTHIV-IPW, 2015).

Entende-se como profilaxia da transmissão vertical do HIV o esquema de ARV dirigido à gestante que ainda não reúne os requisitos para tratamento, mas precisa do ARV para diminuir a carga viral e controlar ou reduzir a transmissão vertical (Duarte et al., 2005). Por sua vez, a terapia combinada (HAART) tem como objetivo retardar a imunodeficiência, também reduzindo a carga viral.

Em 2010, o Programa Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais (MS-Brazil, 2010) publicou suas diretrizes indicando a utilização de quatro ARV para a profilaxia da transmissão vertical do HIV, dois inibidores da transcriptase reversa (AZT e lamivudina) e dois inibidores da protease (lopinavir e ritonavir). A combinação de AZT e lamivudina é comercializada no mercado brasileiro em um único produto (comprimidos de 300 mg de AZT + 150 mg de lamivudina), administrando-se um comprimido via oral, duas vezes ao dia. A combinação do lopinavir com o ritonavir também é comercializada em um

único produto (comprimidos de 200 mg de lopinavir + 50 mg de ritonavir), administrando-se dois comprimidos via oral, duas vezes ao dia.

Em termos práticos, após a 14ª semana de gestação, está indicado o uso de ARV profiláticos para reduzir a transmissão vertical do HIV, devendo ser instituída tão logo as provas laboratoriais de função hepática mostrem que sua utilização pode ser iniciada (Duarte, 2004; MS-Brasil, 2010). Se a paciente está sendo tratada para a infecção HIV, não se aconselha interromper o tratamento por causa da gravidez, apenas adequá-lo.

Em países com acesso limitado aos ARV, vários esquemas utilizando apenas o AZT ou a nevirapina já foram testados visando à redução da transmissão perinatal do HIV, mas com resultados inferiores àqueles observados com o uso combinado dos ARV. A nevirapina, além dos resultados insatisfatórios, apresenta importantes efeitos adversos sobre a função hepática, principalmente em gestantes com contagem de CD4 maior que 250 células/mL (Siegfried et al., 2011; PTHIV-IPW, 2015). Até pouco tempo atrás, o efavirenz era contraindicado durante a gravidez, mas hoje a sua liberação tem ampla aceitação, visto que sua influência no aparecimento de defeitos do sistema nervoso em animais não foram comprovados em humanos (Ford et al., 2014). No entanto, ressalta-se que o estudo dessas drogas é evolutivo, já que são todos fármacos relativamente novos, sem o julgamento histórico de seus efeitos adversos funcionais, com manifestações em longo prazo. Por isso, havendo condições, orientamos evitar esse medicamento até passar o período de fechamento do tubo neural. A partir daí está liberado (Duarte, 2013).

A despeito de saber que os benefícios do uso combinado de medicações ARV (HAART) são inegáveis na redução da transmissão vertical do HIV, os efeitos indesejáveis desses fármacos lideram as preocupações e o cuidado na sua prescrição (Samuel et al., 2006; Watts, 2007). Entre os efeitos adversos

maternos decorrentes do uso dos ARV, os mais frequentes são as alterações gastrointestinais, hepáticas, pancreáticas e anemia. Adicionalmente, com o uso dos inibidores da protease, observam-se dislipidemias e alterações sobre o metabolismo glicídico, predispondo ao aparecimento do diabetes gestacional e de hiperlipidemia (El Beitune et al., 2006; PTHIV-IPW, 2015). Dado relevante que também deve ser lembrado nesse contexto é o risco de resistência do HIV aos ARV (Kakehasi et al., 2007; Duran et al., 2007; Mehta et al., 2008b).

Considerando os efeitos adversos fetais e neonatais decorrentes do uso dos ARV, os mais temidos são as alterações mitocondriais e a acidose láctica observadas com uso dos inibidores da transcriptase reversa (Alimenti et al., 2003). Felizmente, as alterações mitocondriais são raras, visto que seu prognóstico é extremamente desfavorável (Barret et al., 2003; Funk et al., 2007). Dos efeitos fetais indesejáveis referentes ao uso dos inibidores da protease, os mais relatados são a anemia, a prematuridade e o crescimento intrauterino restrito (CIUR), mas não existe consenso sobre a prevalência maior dessas alterações entre essas crianças (Szyld et al., 2006; Schlösser et al., 2007; Powis et al., 2011). Já foi relatada também a ocorrência de insulinopenia neonatal em crianças nascidas de mães que utilizaram esses fármacos durante a gravidez (El Beitune et al., 2005).

Apesar de ser opção teoricamente simples e efetiva para evitar a transmissão vertical do HIV, o uso de substâncias específicas para o bloqueio farmacológico dos receptores secundários do HIV (chamados inibidores de fusão) ainda não possui dados de segurança em relação a gestantes (PTHIV-IPW, 2015).

Cuidado adicional é indicado sempre que a contagem de linfócitos T CD4 estiver próxima ou abaixo de  $200/\text{mm}^3$ . Nesses casos, além de terapia ARV, a quimioprofilaxia para infecções oportunistas como a pneumocistose e a toxoplasmose deve ser iniciada. Para essa profilaxia, recomenda-se utilizar a

associação de sulfametoxazol e trimetoprim na dose de 800/160 mg/dia, via oral (MS-Brasil, 2010; Cohn e Clark, 2015; PTHIV-IPW, 2015).

### **Controle das infecções do trato genital**

Informações disponíveis na literatura indicam que a detecção e o controle de outras infecções genitais no período gestacional promoveria o retorno da normalidade biológica no meio vaginal (vaginose bacteriana, clamídiase genital, gonorreia e infecção pelo papiloma humano, além das infecções que causam lesões ulceradas), constituindo fator de excepcional importância na redução da carga viral do HIV nesse local (Tuomala et al., 2003). Visto que a transmissão vertical do HIV é dependente do aumento da carga viral, destaca-se a necessidade da adoção de estratégias adicionais no sentido de reduzir essas infecções genitais, pois, além de aumentarem a replicação do HIV, elevam também as taxas de corioamniorrexe prematura (Duarte et al., 2009).

É lícito recordar que a maioria das infecções genitais é transmitida ou facilitada pela prática sexual desprotegida. Portanto, na presença de uma delas, todas as outras devem ser lembradas e pesquisadas. Para o tratamento daquelas transmitidas sexualmente, não se deve esquecer de envolver a parceria sexual. Sem esse envolvimento (comportamental e farmacológico), o insucesso estará à espreita (Duarte, 2007).

### **Dieta e suplementação da vitamina A**

Direta ou indiretamente, o ganho de peso insuficiente relaciona-se com o aumento da transmissão vertical do HIV, eventos que justificam o cuidado adicional com as orientações sobre a dieta também nesse contexto (Villamor et al., 2005; Mehta et al., 2008a). Independentemente dos resultados conflitantes sobre o papel da vitamina A na redução da transmissão vertical do

vírus, sua suplementação é indicada (5.000 UI/dia), considerando seus baixos níveis entre gestantes no Brasil (Duarte, 2004).

### **Procedimentos invasivos da câmara amniótica**

Com base na literatura disponível sobre as estratégias invasivas da câmara amniótica em gestantes portadoras do HIV, conclui-se que durante o pré-natal e o parto os procedimentos para avaliação da maturidade e da vitabilidade fetal estão contraindicados (cordocentese, amniocentese, cardiotocografia interna e microincisão tissular para avaliação do pH sanguíneo fetal), sob o risco de elevar o percentual de transmissão vertical do HIV, abrindo importante precedente ético (Tess et al., 1998; Duarte, 2004; López et al., 2010; Gagnon et al., 2013).

Se houver necessidade imperativa de invasão âmnica, a exemplo da transfusão intrauterina ou da drenagem de polidrâmnio, a utilização de 2 mg/kg de peso materno de AZT endovenoso antes da punção pode reduzir o risco de transmissão vertical do vírus (Duarte et al., 2004). Lembra-se que, para o diagnóstico da anemia fetal na isoimunização Rh, a amniocentese pode ser substituída pela avaliação da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média fetal utilizando a dopplervelocimetria (Mari, 2005). Fica claro, no entanto, que essas condutas devem ser exaustivamente discutidas com os familiares (Duarte, 2013).

### **Fumo, drogas ilícitas e sexo sem proteção**

Complementando as estratégias pré-natais adotadas para controle dos fatores maternos visando à redução da transmissão vertical do HIV, devem ser enfatizadas as orientações sobre os efeitos das drogas recreativas (ilícitas) por via endovenosa e do fumo nesse período, no sentido de evitá-los, visto que aumentam a transmissão transplacentária do HIV (Duarte et al. 2005). Também devem ser efetivadas as orientações sobre o uso do preservativo

em todas as relações sexuais, mesmo nos casos de parceria sexual infectada, evitando exposição repetitiva ao vírus.

### **Assistência ao parto**

#### **Uso de AZT intraparto**

Quando a gestante portadora da infecção HIV se interna para a resolução da gravidez, seja por cesárea eletiva ou porque entrou em trabalho de parto, uma série de pequenas intervenções devem ser efetivadas, entre elas o início do AZT endovenoso. Esse fármaco deve ser administrado por via endovenosa, na dose de 2 mg/kg de peso (dose de ataque), seguido de doses de 1 mg/kg de peso/hora (dose de manutenção). Se for cesárea eletiva, deve-se fazer a dose de ataque e mais duas doses de manutenção com intervalo de 1 hora cada uma. Se for parto vaginal, deve-se fazer a dose de ataque, repetindo-se as doses de manutenção a cada hora, até o nascimento. As doses de manutenção podem ser feitas em infusão contínua, respeitando-se as dosagens recomendadas do AZT (Connor et al., 1994; MS-Brasil, 2010). Segundo algumas indicações da literatura (Briand et al., 2013; PTHIV-IPW, 2015), se a carga viral for indetectável na época do parto, não haveria indicação do AZT injetável durante o trabalho de parto. Apesar dessa orientação, o MS-Brasil ainda não a absorveu, principalmente pelo temor de que a carga viral, que era indetectável às 36 semanas de gravidez, possa não ser indetectável no parto. No entanto, pode ser que nas próximas orientações do MS-Brasil essas modificações já estejam incorporadas.

#### **Lavagem do canal de parto**

Não existe consenso na literatura sobre os efeitos da lavagem do canal de parto na redução efetiva da transmissão vertical do HIV. Enquanto alguns não concordam com essa intervenção (Biggar et al., 1996), para outros autores, a lavagem do canal vaginal com clorexidina 0,4% associa-se com redu-

ção da transmissão perinatal do vírus (Gaillard et al., 2001). Adicionalmente, sabe-se que ela reduz essa complicação em casos de corioamniorrexe com mais de 4 horas de evolução e reduz também os casos de infecção perinatal causada pelo *Streptococcus agalactiae*. Como não é possível prever qual paciente apresentará corioamniorrexe em um trabalho de parto que exceda 4 horas, alguns serviços adotam essa conduta, instituindo a lavagem do canal vaginal logo após firmar o diagnóstico de trabalho de parto na mulher contaminada pelo HIV, com o intuito de remover todo o conteúdo vaginal. A substância utilizada pode ser o polivinilpirrolidona-iodo, a clorexidina ou o cloreto de benzalcônio (Duarte, 2004).

### Corioamniorrexe e manobras invasivas sobre o feto

Durante a condução do trabalho de parto, deve-se evitar a corioamniorrexe precoce, a menos que a situação obstétrica assim o indique. Sabe-se que, após o período de 4 horas da corioamniorrexe, o risco de transmissão vertical do HIV é significativamente aumentado (Minkoff et al., 1995). No caso de corioamniorrexe pré-termo, com carga viral detectável, administram-se corticoesteroides para melhorar as condições pós-natais do feto, administra-se sulfato de magnésio para proteção encefálica e programa-se a cesárea. Com carga viral indetectável, não existem estudos controlados que possam, com segurança, orientar uma conduta ideal. Nesses casos, a cesárea é uma opção indicada em alguns protocolos (Taylor et al., 2012), mas a observação ainda é a conduta mais utilizada e, quando se decidir pela resolução da gravidez, a indução está liberada, desde que não seja prolongada. Prevendo-se induções prolongadas, talvez a cesárea seja a melhor opção, mas ainda sem consenso protocolar.

As intervenções invasivas sobre o feto durante o trabalho de parto devem ser evitadas, visto que aumentam o risco de transmissão vertical do



HIV. Neste item, estão incluídas a cardiotocografia interna e a obtenção de amostras de sangue fetal para aferição do pH do couro cabeludo (Duarte, 2004; PTHIV-IPW, 2015).

### Via de parto

Avaliações utilizando o recurso da metanálise demonstraram que, entre mulheres americanas e europeias, a transmissão vertical do HIV observada em crianças nascidas de cesárea eletiva foi menor que naquelas nascidas de partos vaginais, notadamente quando o parto foi realizado em mulheres com carga viral acima de 1.000 cópias/mL e instrumentalizado com fórceps ou vácuoextração (Read e Newell, 2005; MS-Brasil, 2010).

A despeito da grande pressão para indicar-se o parto cesáreo em todas as gestantes portadoras do HIV com carga viral detectável (Senise et al., 2013), a opção por cesárea eletiva apenas em mulheres com carga viral acima de 1.000 cópias/mL vem sendo ratificada pelo Programa Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil (MS-Brasil, 2010), pelo Protocolo Britânico (Taylor et al., 2012) e pelo Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission of The United States of America (PTHIV-IPW, 2015). No entanto, em razão dessa pressão pela indicação da cesárea, essa variável estará sempre “em atualização”, visto que as orientações oficiais podem mudar ao longo do tempo. A aferição da carga viral deve ser efetivada em torno da 34ª semana de gravidez, orientando a gestante com carga viral acima de 1.000 cópias/mL que a cesárea é a melhor forma de terminar a gravidez. Por outro lado, para gestantes com carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL, a cesárea não reduz as taxas de transmissão vertical do HIV, indicando-se o parto vaginal. No entanto, a decisão final é tomada somente com 38 semanas de gravidez, devendo-se considerar se a gestante chega à unidade obstétrica com as membranas ín-

tegras e fora de trabalho de parto (de preferência). A respeito deste assunto, o que foi aqui relatado é a realidade científica, mas é possível que o próximo manual de atendimento de gestantes editado pelo Ministério da Saúde do Brasil traga novas orientações. Até o momento, segue-se orientando o que o conhecimento científico autoriza.

Após a demonstração da eficácia e da efetividade da cesárea eletiva (realizada antes de instalado o trabalho de parto e da rotura das membranas amnióticas) na prevenção da transmissão vertical do HIV, a atenção desviou-se para o estudo da morbidade puerperal ligada a essa intervenção em mulheres portadoras do vírus. Mesmo não sendo consenso, as principais publicações sobre o assunto indicam maior morbidade entre mulheres submetidas à cesárea. Estudo internacional coordenado pelo National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) dos Estados Unidos avaliou a frequência da morbidade puerperal em mulheres portadoras do HIV na Argentina, Bahamas, Brasil e México, concluindo que a morbidade puerperal foi de 3,3% na cesárea eletiva, 3,4% no parto vaginal e 8,7% na cesárea não eletiva, observando morbidade geral de 4,4% (Duarte et al., 2006).

Mesmo sabendo que a morbidade da cesárea é mais comum e mais grave em pacientes contaminadas por esse vírus do que naquelas imunologicamente normais, são inquestionáveis as evidências da redução da transmissão vertical do HIV com a cesárea eletiva nas situações previstas (PTHIV-IPW, 2015). Frente a esses dados, precisa ser considerado que os potenciais efeitos protetores da cesárea em relação à transmissão vertical do HIV devem ser analisados levando-se em conta todos os riscos advindos dessa medida (Read et al., 2001). Tomando como referência todos os conhecimentos derivados da experiência mundial embasada em resultados, a indicação de cesárea eletiva para essas pacientes estaria indicada se: a) a carga viral for acima de 1.000 cópias/mL; b) a gestante estiver fora de trabalho de parto; c) a bol-

sa estiver íntegra, e d) a gestação estiver acima de 38 semanas. No entanto, acredita-se que cesáreas realizadas no início do trabalho de parto ainda tragam algum benefício para a redução da transmissão vertical do HIV. Face a essa assertiva prática, tolera-se que o item "fora de trabalho de parto" não seja completamente observado, aceitando-se que "trabalho de parto ainda em sua fase inicial (2 a 3 cm de dilatação cervical) não contraindica a cesárea como medida profilática da transmissão vertical do HIV" (MS-Brasil, 2010).

Ainda não existe consenso global quanto ao melhor tipo de parto para as mulheres contaminadas com o HIV, contemplando todas as situações. Sabe-se que é difícil compatibilizar técnica que reduza a transmissão vertical do vírus, apresente relação custo/benefício aceitável e seja de baixa morbidade materna, principalmente infecciosa. Como visto, a decisão sobre a via de parto para gestantes portadoras do HIV não está definitivamente resolvida (Duarte et al., 2009).

Por aumentar o risco de contato do feto/recém-nascido com o sangue materno, a episiotomia só deve ser realizada após avaliação obstétrica judiciosa para decidir sobre sua indicação. Havendo necessidade, é melhor que seja realizada em tempo hábil, permitindo hemostasia criteriosa. No momento de expulsão fetal, a episiotomia deve ser protegida por compressas embebidas na solução utilizada para degermação do canal de parto, visando a reduzir o contato do feto/recém-nascido com sangue materno. O cordão umbilical deve ser clampeado rapidamente (independentemente da via de parto), e o recém-nascido deve ter suas vias aéreas limpas de forma extremamente suave e delicada. Inicialmente, deve-se avaliar a necessidade de aspiração e, sendo necessário, realizá-la de forma a evitar traumatismos da mucosa orofaríngea (aspirações com tubo rígido estão proscritas). Completam essa fase de cuidados o banho do recém-nascido em água corrente tão logo seja possível (Duarte, 2004).

Para gestantes contaminadas pelo HIV, mas ainda na fase assintomática da infecção, a antibioticoprofilaxia está indicada em casos de cesárea, fórceps ou curagem. Naquelas sintomáticas (aids), orienta-se essa medida também em casos de parto normal. As drogas indicadas são as cefalosporinas de primeira geração, preferindo-se a cefazolina (2,0 g, endovenosa, em dose única, logo após a ligadura do cordão umbilical).

### **Assistência pós-natal**

De acordo com as novas orientações profiláticas do Ministério da Saúde referentes à infecção pelo HIV, a opção de continuar o uso de ARV no puerpério não depende mais apenas da indicação de tratamento. Visando a reduzir o risco de transmissão horizontal e vertical da infecção em uma próxima gravidez, a orientação é para a continuidade do uso dos ARV. No entanto, essa decisão dependerá muito da disposição da puérpera em assumir essa continuidade, pois se ela não for adequadamente orientada a adesão será pífia, pior cenário quando se pensa em resistência do HIV aos ARV. Para assumir essa mudança de paradigma, o ideal é envolver o infectologista nessa decisão, visto que será ele o responsável pelo controle da replicação viral e da saúde da paciente, agora fora da gravidez. Além de avaliação refinada do quesito referente à adesão da paciente, nessa decisão deverão ser considerados parâmetros como a evolução da contagem de CD4, da carga viral e se o parceiro não é portador da retrovirose. Como visto, não é uma decisão fácil de ser tomada, envolvendo vários fatores (PTHIV-IPW, 2015).

Hoje, entende-se que o fato de indicar, liberar ou contraindicar o aleitamento natural em puérperas portadoras do HIV varia mais na dependência de fatores econômicos (poder aquisitivo) e condições psicológicas/culturais da mãe do que não acreditar na efetividade dessa forma de transmissão do HIV (Duarte, 2013). A persistência do HIV no leite materno mesmo após a

instituição dos ARV (Lehman et al., 2008) confirma inequivocamente a correção dessa medida. Os dados da literatura indicam que o aleitamento materno natural deve ser sistematicamente contraindicado (MS-Brasil, 2010).

Já está amplamente demonstrado na prática que uma das intervenções mais efetivas para evitar o escape para a amamentação natural é começar a orientação para o aleitamento artificial durante o pré-natal. Deve ficar claro que a aceitação sobre a suspensão do aleitamento natural é melhor se essa orientação se efetivar durante o pré-natal (Duarte, 2004).

A decisão e a comunicação à puérpera da necessidade de suprimir a lactação logo após o parto é considerada tardia, com resultados que não são os mais adequados. Portanto, para mulheres identificadas tardiamente ou mesmo durante o trabalho de parto (frequentemente com o teste rápido), a conduta ideal não é possível. Independentemente do momento da comunicação do diagnóstico, a inibição da lactação é obtida com bons resultados utilizando cabergolina 1,0 g via oral, em dose única (dois comprimidos de 0,5 mg por via oral). Uma das limitações mais importantes com a utilização da bromoergocriptina (2,5 mg, via oral, 1 a 2 vezes/dia) é o tempo necessário para se obterem bons resultados e a irritação gástrica. Injeções intramusculares de estrogênio em altas doses são contraindicadas por causa do risco adicional de tromboembolismo. As estratégias que envolvem enfaixamento torácico para inibir a lactação apresentam resultados inconsistentes e constituem importante causa de falha do desmame e de mastites, por ter indicação limitada principalmente em regiões de clima quente, onde a adesão a essa estratégia é extremamente baixa (Duarte et al., 2005).

Indica-se o AZT xarope via oral para o recém-nascido por período de 6 semanas, na dose de 4 mg/kg/dose, a cada 12 horas. Em casos cujas mães tiveram supressão mantida da carga viral durante a gravidez e o parto, esse período pode ser reduzido para 4 semanas (PT HIV-IPW, 2015). Adicionalmen-

te, para recém-nascidos de mães que não tiveram acesso ao esquema antir-retroviral durante a gravidez, estará indicado também o uso de três doses de nevirapina, a primeira dose logo após o nascimento; a segunda dose 48 horas após a primeira; e a terceira dose, administrada 96 horas após a segunda. A quantidade de nevirapina em cada dose varia em função do peso ao nascer. Se for entre 1,5 e 2,0 kg, deve-se administrar 8 mg/dose; se acima de 2,0 kg, administrar 12 mg por dose (Nielsen-Saines et al., 2012).

Não se separa o recém-nascido de sua mãe no período puerperal, orientando-a para evitar o contato de seus lóquios com a criança. Se não existirem condições seguras para a instituição do aleitamento artificial, é dever da equipe de saúde buscá-las. Somam-se a esses cuidados a preocupação para a paciente não se infectar no período de amamentação, orientando-a sobre o risco da infecção aguda pelo HIV, o que eleva o risco de transmissão vertical do vírus para 29% (Dunn et al., 1992). Essas orientações são para todas as puérperas, mas principalmente para puérperas lactantes expostas ao risco de infecção aguda, independentemente da categoria de exposição. Para elas, o preservativo tem indicação absoluta. Essas informações indicam que o cuidado com a transmissão vertical do HIV não se encerra com o parto, mas continua no período puerperal.

Em comunidades onde o aleitamento materno é sinônimo de sobrevivência, preocupações adicionais surgem nos casos de lesões mamilares sangrantes, mastite clínica e subclínica (aumento da concentração do sódio no leite), situações que aumentam a carga viral no leite, tanto intracelular como fora da célula (PTHIV-IPW, 2015).

Considera-se que a assistência puerperal de mulheres portadoras do HIV não esteja completa sem as orientações anticonceptivas, adequando-se o melhor método para cada situação, mas sempre priorizando eficácia e promovendo aderência às medidas propostas. Atualmente vem sendo demonstrado

que os anticoncepcionais hormonais podem ser utilizados sem maiores riscos tanto para a saúde dessas mulheres quanto pela eliminação viral no lavado vaginal (Vieira et al., 2014). É importante destacar que, independentemente do método escolhido (temporário ou definitivo), o casal deve utilizar o *condom* para impedir a transmissão sexual do HIV ou evitar exposições repetitivas ao vírus, fator associado com progressão da doença (Anderson, 2005).

Deve-se considerar objetivamente que a estratégia mais adequada para reduzir a transmissão vertical do HIV entre mulheres já portadoras da infecção é investir na informação e na anticoncepção, priorizando eficácia e promovendo aderência às medidas propostas. Considera-se justo, moral e ético orientar essas mulheres no sentido de adiarem projetos de futuras gestações na esperança de formas mais seguras de profilaxia da transmissão vertical, assim como se considera incorreta a sua proibição sistemática. Atualmente, utilizando todos os recursos disponíveis e obtendo-se adesão materna às estratégias conhecidas, a taxa de transmissão vertical do HIV está abaixo de 1% (PTHIV-IPW, 2015), objetivamente mais baixa que os 34% observados no Brasil no início da epidemia (Duarte et al., 1991).

## Referências bibliográficas

1. Ahmad N. Molecular mechanisms of HIV-1 mother-to-child transmission and infection in neonatal target cells. *Life Sci* 2011; 88:980.
2. Allment A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:782.
3. Anderson JR. A Guide to the Clinical Care of Women with HIV/AIDS. Department of Health and Human Services of the USA. Rockville, 2005.
4. Barouch DH, Baden LR, Dolin R. Vaccine for human immunodeficiency virus infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2015. p.1666-74.

5. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983; 220(4599):868-71.
6. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17:1769-85.
7. Bigger R, Goedert JJ, Miotto PG, Taha TE, Mtimavalye L, Justesen A et al. Perinatal Intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996; 347(9016):1647-50.
8. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L; ANRS-EPF C01-C011 Study Group. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis* 2013; 57(6):903-14.
9. Bulters M, Chao A, Dushimimana A, Habimana P, Nawrocki P, Kurawige JB et al. Multiple sexual partners and mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1993; 7:1639-45.
10. Bulters M, Landesman S, Burns DN, Rubinstein A, Goedert JJ. Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirus* 1997; 15:76-82.
11. Burman LG, Christensen P, Christensen K, Fryklund B, Helgeson AM, Svenningsen NW et al. Prevention of excess neonatal morbidity associated with group B streptococci by vaginal chlorhexidine disinfection during labour. The Swedish Chlorhexidine Study Group. *Lancet* 1992; 340:65.
12. Burns DN, Landesman S, Mendez LR, Nugent RP, Goedert JJ, Minkoff H et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:718-26.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41(RR-17):1-19.
14. Clavel F, Gentard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233:343-6.
15. Cohn SE, Clark RA. Human Immunodeficiency virus Infection in women. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2015. p.1590-615.
16. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.



17. Cook JA. Associations between use of crack cocaine and HIV-1 disease progression: research findings and implications for mother-to-infant transmission. *Life Sci* 2011; 88:93.
18. Davies G, Wilson RD, Désilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A et al. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25:145.
19. Duarte G. Diagnóstico e conduta nas infecções ginecológicas e obstétricas. Ribeirão Preto: FUNPEC Editora, 2004.
20. Duarte G. Extensão da assistência pré-natal ao parceiro como estratégia de aumento da adesão ao pré-natal e redução da transmissão vertical de infecções. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29:171.
21. Duarte G, Cosentino LA, Gupta P, Mietzner TA, Landers DV. Aumento da replicação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 induzida por *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bras Doenças Sex Transm* 2003; 15:5-10.
22. Duarte G, Figueiró-Filho EA, El Beltune P, Quintana SM, Marcolin AC, Yano RK et al. Controle de polidramnio recorrente em gestante portadora do HIV-1: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26:241.
23. Duarte G, Gonçalves CV, Marcolin AC, Pascholun MC, Quintana SM, Mussi-Pinhata MM et al. Teste rápido para detecção da infecção pelo HIV-1 em gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23:107-12.
24. Duarte G, Mussi-Pinhata MM, Del Lama J, Takeda E, Pasti MJ, Costa JC. Valor de questionário específico na identificação de parturientes de risco para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *J Bras Ginecol* 1991; 101:169-74.
25. Duarte G, Quintana SM, El Beltune P. Estratégias que reduzem a transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo 1. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27:768-78.
26. Duarte G, Quintana SM, El Beltune P. Fatores que influenciam a transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo 1. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27:698.
27. Duarte G, Quintana SM, El Beltune P, Melli PPS. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 em mulheres. In: Peixoto S. Infecção genital na mulher. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.134-56.
28. Duarte G. HIV/AIDS In: Montenegro CA, Rezende Filho J. *Rezende Obstetrícia*. São Paulo: Guanabara Koogan, 2013. p.707-20.
29. Duarte G, Quintana SM, El Beltune P, Melli PPS. O nascituro à luz da obstetrícia e da infectologia. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na gravidez. In: Duarte G, Fontes JAS. *O nascituro. Visão Interdisciplinar*. São Paulo: Atheneu, 2009. p.193-210.

30. Duarte G, Read JS, Gonlin R, Freiman LS, Ivalo S, Melo VH et al. Mode of delivery and postpartum morbidity in Latin American and Caribbean countries among women who are infected with human immunodeficiency virus-1: the NICHD International Site Development Initiative (NISDI) Perinatal Study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:215–29.
31. Dunn D, Newell M, Ades A, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type-1 transmission through breast-feeding. *Lancet* 1992; 340:585–8.
32. Duran AS, Losso MH, Salomon H, Harris DR, Pampuro S, Soto-Ramirez LE et al. Drug resistance among HIV-infected pregnant women receiving antiretrovirals for prophylaxis. *AIDS* 2007; 21:199.
33. El Beltune P, Duarte G, Foss MC, Montenegro RM Jr, Quintana SM, Figueiró-Filho EA et al. Effect of maternal use of antiretroviral agents on serum insulin levels of the newborn infant. *Diabetes Care* 2005; 28:856–9.
34. El Beltune P, Duarte G, Foss MC, Montenegro RM Jr, Spara P, Quintana SM et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:59–63.
35. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G-protein coupled receptor. *Science* 1996; 272:872–7.
36. Ferreira FG, Pinto JA, Kakehasi FM, Cleto S, Tupinambás U, Aleixo AW et al. Prevalence of primary drug resistance-associated mutations among HIV type 1 vertically infected children in Belo Horizonte, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010 26:229.
37. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28(Suppl 2):S123–31.
38. Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial Infections, Immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:209–19.
39. Funk MJ, Belinson SE, Pimenta JM, Morshelmer M, Gibbons DC. Mitochondrial disorders among infants exposed to HIV and antiretroviral therapy. *Drug Saf* 2007; 30:845–59.
40. Gagnon A, Davies G, Wilson RD, Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F et al. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(7):648–55.
41. Galliard P, Mwanyumba F, Verhofstede C, Claeys P, Chohan V, Goetghebuer E et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *AIDS* 2001; 15:389–96.

42. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305:1425-31.
43. Ioannidis JP, Abrams EI, Ammann A, Bultey M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads 1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183:539-45.
44. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS/JC2502/1/E, 2013.
45. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS response progress reporting 2014: construction of core indicators for UN political declaration on HIV/AIDS. UNAIDS/JC2552E, 2014.
46. Kakehasi FM, Tupinambás U, Cleto S, Aleixo A, Lin E, Melo VH et al. Persistence of genotypic resistance to nevirapine among women exposed to prophylactic antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS Res Hum Retrovirus* 2007; 23:1515-20.
47. Karchava M, Pulver W, Smith L, Philpott S, Sullivan TJ, Wethers J et al. Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:614-9.
48. Katz IT, Leister E, Kacanek D, Hughes MD, Bardeguet A, Livingston E et al. Factors associated with lack of viral suppression at delivery among highly active antiretroviral therapy-naïve women with HIV: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162(2):90-9.
49. Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
50. Kretzschmann R, Megazzini K, Melo VH, Coelho DF, Watts DH, Krauss M et al. Repeat pregnancy in women with HIV infection in Latin America and the Caribbean. *AIDS Care* 2015;1-9. [Epub ahead of print]
51. Landers DV, Duarte G. HIV interactions with other sexually transmitted diseases. In: Mead PM, Hager WD, Faro S. *Protocols for infectious diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2.ed. Malden-Massachusetts: Blackwell Science, 2000. p.298-307.
52. Landers DV, Duarte G, Cosentino LA et al. Hydrogen peroxide-producing vaginal lactobacilli suppress HIV-1 expression in vitro. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8:199.

53. Lehman DA, Chung MH, John-Stewart GC, Richardson BA, Kiarle J, Kinuthia J et al. HIV-1 persists in breast milk cells despite antiretroviral treatment to prevent mother-to-child transmission. *AIDS* 2008; 22:147-85.
54. Levy JA. HIV pathogenesis: knowledge gained after two decades of research. *Adv Dent Res* 2006; 119:10-6.
55. Little BB, Snell LM, Trimmer KJ, Ramin SM, Ghall F, Blakely CA et al. Peripartum cocaine use and adverse pregnancy outcome. *Am J Hum Biol* 1999; 11:598-602.
56. López M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther* 2010; 28:1-8.
57. Magder LS, Mofenson L, Paul ME. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:87-95.
58. Malques V, García-Tejedor A, Perales A, Navarro C. Intrapartum fetal invasive procedures and perinatal transmission of HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87:63.
59. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Bénifia JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280:55-60.
60. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med* 2005; 24:697-702.
61. Martí C, Peña JM, Bates I, Madero R, de José I, Pallardo LF et al. Obstetric and perinatal complications in HIV-infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:409-15.
62. Matheson PB, Thomas PA, Abrams EJ, Pilner V, Lambert G, Bamji M et al. Heterosexual behavior during pregnancy and perinatal transmission of HIV-1. *AIDS* 1996; 10:1249-56.
63. Mehta S, Manji KP, Young AM, Brown ER, Chasela C, Taha TE et al. Nutritional indicators of adverse pregnancy outcomes and mother-to-child transmission of HIV among HIV-infected women. *Am J Clin Nutr* 2008a; 87:1639-49.
64. Mehta R, Sundaravaran V, Ahmad N. Mutations generated in human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat during vertical transmission correlate with viral gene expression. *Virology* 2008b; 375:170-81.
65. Ministério da Saúde do Brasil (MS-Brasil). Programa Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes. Brasília, 2010.

66. Ministério da Saúde do Brasil (MS-Brasil). Programa Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para diagnóstico da Infecção pelo HIV. Brasília, 2013.
67. Ministério da Saúde do Brasil (MS-Brasil). Programa Nacional de DST, Aids e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico AIDS/DST. Brasília, 2014a.
68. Ministério da Saúde do Brasil (MS-Brasil). Programa Nacional de DST/AIDS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da Infecção pelo HIV em adultos. Brasília, 2014b.
69. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:585-9.
70. Misrahi M, Teglas JP, Ngo N, Burgard M, Mayaux MJ, Rouzoux C et al. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. *JAMA* 1998; 279:277-80.
71. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341:385-93.
72. Moir S, Connors M, Fauci AS. The immunology of immunodeficiency virus infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2015. p.1526-40.
73. Nabel GJ, Kwong PD, Mascola JR. Progress in the rational design of an AIDS vaccine. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366:2759-65.
74. Neely MN, Benning L, Xu J, Strickler HD, Greenblatt RM, Minkoff H et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:38-42.
75. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366(25):2368-79.
76. Ometto L, Zanutto C, Maccabini A, Caselli D, Truscia D, Giaquinto C et al. Viral phenotype and host-cell susceptibility to HIV-1 infection as risk factors for mother-to-child HIV-1 transmission. *AIDS* 1995; 9:427-34.
77. Pandhare J, Dash C. A prospective on drug abuse-associated epigenetics and HIV-1 replication. *Life Sci* 2011; 88:995-9.

78. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission (PTHIV-IPW, 2011). Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Assessed on March 28, 2015; p. 1-225. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>
79. Powis KM, Klitch D, Ogwu A, Hughes MD, Lockman S, Leldner J et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis* 2011; 204:506-14.
80. Read JS, Cahn P, Losso M, Pinto J, Joao E, Duarte G et al. Management of human immunodeficiency virus-infected pregnant women at Latin American and Caribbean sites. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1358-67.
81. Read JS, Newell ML. Cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD005479.
82. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, Zorrilla C, Landesman S, Brown G et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:236-45.
83. Rowland-Jones SL, Nixon DF, Gotch F, McMichael A, Kroll JS, Hallam N et al. HIV-specific cytotoxic T-cell activity in an HIV-exposed but uninfected infant. *Lancet* 1993; 341:860-1.
84. Samuel R, Bettiker R, Suh B. Antiretroviral therapy 2006: pharmacology, applications, and special situations. *Arch Pharm Res* 2006; 29:431-58.
85. Sanabani S, Kleine Neto W, Kalmar EM, Diaz RS, Janini LM, Sabino EC. Analysis of the near full length genomes of HIV-1 subtypes B, F and BF recombinant from a cohort of 14 patients in São Paulo. *Brazil Infect Genet Evol* 2006; 6:368-77.
86. Sanabani SS, Pastena ER, Kleine Neto W, Martinez VP, Sabino EC. Characterization and frequency of a newly identified HIV-1 BF11 inter subtype circulating recombinant form in São Paulo, Brazil. *Virology* 2010; 7:74 (online).
87. Schlösser R, Linde R, Dunsch D, Reitter A, Haberl A, Bauer K. Side effects of antiretroviral treatment for transmission prophylaxis in preterm and near-term infants. *Z. Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211:230-5.
88. Schouten EJ, Jahn A, Midiani D, Makombe SD, Mthembu A, Chirwa Z et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV and the health-related Millennium Development Goals: time for a public health approach. *Lancet* 2011; 378:282-4.

89. Senise J, Bonafé S, Castelo A. The management of HIV-Infected pregnant women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24(6):395-401.
90. Shalekoff S, Gray GE, Tiemessen CT. Age-related changes in expression of CXCR4 and CCR5 on peripheral blood leukocytes from uninfected infants born to human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:229-34.
91. Shey WI, Brocklehurst P, Sterne JA. Vaginal disinfection during labour for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3:CD003651.
92. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7:CD003510.
93. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006; 368:489-504.
94. Somigliana E, Buccert AM, Tibaldi C, Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:437-44.
95. Stoszek SK, Duarte G, Hance LF, Pinto J, Gouvea MI, Cohen RA et al; NISDI Perinatal/LILAC Study Group. Trends in the management and outcome of HIV-1-infected women and their infants in the NISDI Perinatal and LILAC cohorts, 2002-2009. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 122(1):37-43.
96. Stringer EM, Chi BH, Chintu N, Creek TL, Ekouevi DK, Coetzee D et al. Monitoring effectiveness of programmes to prevent mother-to-child HIV transmission in lower-income countries. *Bull World Health Organ* 2008; 86:57-62.
97. Szyld EG, Warley EM, Frelmanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS* 2006; 20:2345-53.
98. Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gillece Y, Harding K et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women. *HIV Med* 2012; 13(Suppl. 2):87-157.
99. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12:513-20.

100. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340:977-87.
101. Tublana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load < 500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50:585-96.
102. Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW, Jennings C, Xu C, Read JS et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis* 2003; 187:375-84.
103. Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, Hittimana DG, Valra D, Bazubagira A et al. Post-natal transmission of human immunodeficiency virus type-1 from mother to infant: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 1991; 325:593-8.
104. Vielra CS, Bahamondes MV, de Souza RM, Brito MB, Amaral E, Bahamondes L et al. Effect of antiretroviral therapy including lopinavir/rilonavir or efavirenz on etonogestrel-releasing implant pharmacokinetics in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66(4):378-85.
105. Villamor E, Saathoff E, Msamanga G, O'Brien ME, Manji K, Fawzi WW. Wasting during pregnancy increases the risk of mother-to-child HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:622-6.
106. Watts DH. Teratogenicity risk of antiretroviral therapy in pregnancy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4:135-40.
107. Wells KH, Polesz BJ. Biology of retroviruses. Detection, molecular biology, and treatment of retroviral infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17:489-521.



# 53 Rotura prematura de membranas – termo e pré-termo

ELIANA AMARAL

TÁBATA ZUMPANO DIAS

## Introdução

Rotura prematura de membranas (RPM) é a rotura que ocorre antes do início das contrações do trabalho de parto.<sup>1</sup> Em relação à idade gestacional, pode-se classificá-la em RPM de termo (a partir da 37ª semana de gestação) ou pré-termo (antes da 37ª semana de gestação – RPMPT). A RPMPT pode ser classificada como pré-viável (que ocorre antes das 24 semanas) e RPMPT viável, que pode ser remota (24 a 31 semanas e 6 dias) e limítrofe (32 a 36 semanas).<sup>2</sup>

A RPM ocorre em até 8 a 10% das gestações, e até 40% dos partos prematuros decorrem de RPMPT, que contribui com 20% das mortes perinatais.<sup>2-5</sup> Recente estudo brasileiro em maternidades de referência mostrou que 29% dos partos prematuros foram decorrentes de RPMPT e que eles ocorreram em 3,5% de um total de 33.740 partos.<sup>6</sup>

## Fatores associados e fisiopatologia

As mulheres com histórico de RPM apresentam maior risco de novo episódio em gestação subsequente, que atinge 16 a 32%.<sup>1</sup> Parto pré-termo anterior

(especialmente por RPMPT), colo curto (menos de 25 a 20 mm) no segundo trimestre e trabalho de parto prematuro ou contrações sintomáticas na gestação atual também aumentam a chance de RPM.<sup>1</sup> Outros fatores de risco incluem baixa condição socioeconômica, baixo índice de massa corporal, deficiências nutricionais e tabagismo. Contudo, a maioria dos casos ocorre sem identificação de qualquer um deles.<sup>1,3</sup>

O enfraquecimento das membranas, no termo, pode resultar de alterações fisiológicas combinadas com as forças de cisalhamento criadas pelas contrações uterinas.<sup>1</sup> Os mecanismos envolvidos na RPM incluem eventos infecciosos, bioquímicos e imunológicos, com alteração estrutural das membranas causadas por processo inflamatório induzido por fatores desencadeantes.<sup>5</sup> Os mecanismos complexos envolvidos têm sido detalhadamente estudados. É reconhecida a importância da ativação de metaloproteinases, da apoptose, de citocinas e quimiocinas e do estresse oxidativo nos mecanismos primários para a RPMPT, com processos iniciados por diferentes etiologias e que envolvem infecção, inflamação, sangramento placentário, sobredistensão uterina e polimorfismo genético.<sup>7</sup>

Entre os mecanismos fisiopatológicos e as possíveis causas envolvidas com a RPMPT, a associação com infecção bacteriana é estudada, ocorrendo em 20% de infecção na gestação de termo e 50% na gestação pré-termo.<sup>8</sup> Também a colonização assintomática do trato genital pelo estreptococo do grupo B (EGB) está associada à RPMPT tardia e à consequente sepse neonatal.<sup>9</sup> A vaginose bacteriana está também associada a maior risco em gestantes com história anterior de RPM, quando não tratada.<sup>2</sup>

### **Riscos maternos e fetais**

O principal risco materno da RPM é a infecção intrauterina e suas consequências, que aumentam com a duração da rotura das membranas ou do período de latência, por sua vez, inversamente proporcional à idade gestacional.

Apenas 1/3 das RPMPT tem cultura de líquido amniótico (LA) positiva, e o maior percentual das corioamnionites é subclínica.<sup>10,11</sup>

A resposta inflamatória no sistema nervoso central induzida pela RPMPT, com liberação de citocinas fetais, aumenta o risco de leucomalácia cística periventricular no recém-nascido, uma complicação encontrada em 1 a 2/100 partos e com graves sequelas neurológicas, especialmente se o período de latência for maior que 48 horas.<sup>10</sup> A escassez de LA por longos períodos, desde a gestação muito precoce (primeiro ou segundo trimestre), pode gerar síndrome da banda amniótica, com amputação de membros (raros), hipoplasia pulmonar (45% dos fetos com líquido reduzido antes da 20 semanas) e deformidades posicionais por compressão intrauterina em fases mais tardias.<sup>12</sup>

### **Quadro clínico**

O quadro clínico da RPM inclui saída de líquido pela vagina, seja como fluxo contínuo, seja em jatos ou intermitente, na ausência de contrações uterinas.<sup>3</sup> No entanto, muitas vezes a perda é intermitente, em menor quantidade, gerando dúvida no diagnóstico clínico. A principal complicação, corioamnionite, pode se manifestar pelo desencadeamento do trabalho de parto, com saída de LA purulento ou de odor fétido. Os critérios diagnósticos incluem: febre, sensibilidade uterina, descarga vaginal aumentada e taquicardia fetal. Um sinal precoce é a taquicardia materna, que costuma preceder a febre.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da RPM é primordialmente realizado pela história materna de perda de líquido pela vagina, seguido de confirmação visual da presença de LA no fundo de saco posterior, LA saindo pelo canal cervical, ou ambos. O exame especular é obrigatório diante de queixa sugestiva e deve servir para excluir endo ou exocervicite, que aumenta o fluxo vaginal, enquanto permi-

te a observação das condições de dilatação e esvaecimento do colo uterino e, eventualmente, de partes fetais.<sup>1,4</sup>

O toque vaginal não deve ser realizado na avaliação de gestantes com suspeita de RPM, a menos que a paciente esteja em trabalho de parto. Assim, busca-se reduzir a contaminação ascendente do canal endocervical com a flora vaginal, o que é ainda mais relevante no caso da RPMPT fora de trabalho de parto.

Uma série de testes já foi utilizada para confirmar a rotura de membranas. O mais largamente utilizado é o teste da nitrazina, que detecta a elevação do pH da vagina na presença do LA. O pH normal da vagina situa-se entre 4,5 e 6,0, e o pH do LA é levemente alcalino, de 7,1 a 7,3. Há também o teste da cristalização, que examina um esfregaço do conteúdo vaginal no microscópio procurando a formação característica do fluido amniótico seco, com aspecto em “folha de samambaia”, em razão de seu conteúdo de cloreto de sódio e proteína. Esses testes têm sensibilidade de 90%. Os resultados falso-positivos do teste da nitrazina somam 17%, relacionados à contaminação com urina, sangue, sêmen, antissépticos alcalinos e vaginose bacteriana, e totalizam 6% para o teste da cristalização, relacionado à contaminação com muco cervical.<sup>4</sup> Falso-negativos podem ocorrer nas perdas prolongadas na presença de mínimo fluido residual.

Pode ser necessário utilizar a “prova do forro”, em que a mulher coloca um forro, idealmente escuro, sobre a região vulvar e é solicitada a se movimentar por um período de 30 minutos. Se há perda de LA, o forro estará umedecido com odor característico “de água sanitária”, e a prova é considerada positiva.

Quando a história clínica ou o exame físico são incertos acerca do diagnóstico diferencial da causa de redução de líquido, a RPM pode ser diagnosticada com a instilação de corante índigo carmim (1 mL diluído em 9 mL de solução salina fisiológica) na cavidade amniótica, seguida de observação da passagem de fluido azul pela vagina. Por ser um teste invasivo da cavidade amniótica, fica reservado para situações muito específicas.

Outros testes têm sido estudados para dirimir a dúvida no diagnóstico clínico. Os mais utilizados são os que identificam proteínas da decídua, como o fator de crescimento similar à insulina ligado à proteína-1 (IGFBP-1) e à fibronectina. O teste rápido do primeiro mostrou sensibilidade de 90 a 98% e especificidade de 85 a 98%, não sendo afetado por sangue ou sêmen.<sup>13</sup>

A fibronectina é uma glicoproteína complexa, que age como uma cola de trofoblasto, contribuindo com a adesão uteroplacentária e da interface decídua-membrana fetal. É detectável normalmente até 22 semanas, quando as membranas se fundem com a decídua. Sua identificação por meio de teste rápido também pode ser utilizada nas situações de dúvida, sendo melhor que papel de nitrazina e observação da folha de samambaia. No entanto, também tem resultados falso-positivos acima da 34 semanas ou com qualquer manipulação vaginal, não se mostrando melhor que a alfamicroglobulina placentária avaliada pelo AmniSure®.<sup>14</sup> A microglobulina pode ser detectada por um teste imunocromatográfico qualitativo rápido para amostras de conteúdo vaginal. Uma metanálise recente comparou o desempenho dos dois testes comerciais para marcadores de RPM, o IGFBP-1 e a alfamicroglobulina 1 placentária, e encontrou desempenho um pouco melhor para a última (melhor especificidade e valor preditivo positivo), para amostras não contaminadas com sangue.<sup>5</sup>

A avaliação do LA pelo exame ultrassonográfico pode ser útil na documentação do oligoâmnio. Se for menor que 3,0 cm, aumenta três vezes o risco para corioamnionite, e quanto maior o ILA, maior a idade gestacional do parto.<sup>11</sup> No entanto, até 30% das RPM têm LA normal.<sup>2</sup> Alteração da vitalidade fetal, restrição de crescimento intrauterino e malformações renais do feto podem cursar com redução do LA, servindo de diagnóstico diferencial da RPM.

Diante da queixa de perda de líquido vaginal, o diagnóstico diferencial deve ser feito com: perda involuntária de urina, excesso de secreções por di-

latação cervical, prolapso das membranas, cervicites, leucorreias, perda de sangue e sêmen.<sup>2</sup>

### **Exames laboratoriais recomendados**

- Pesquisar infecção do trato urinário (urina l e urocultura);<sup>15</sup>
- colher cultura anovaginal para pesquisa de estreptococo do grupo B (EGB), se RPMPT;<sup>16</sup>
- contagem e diferencial de leucócitos maternos – apesar de inespecífico, recomenda-se solicitar para correlação clinicolaboratorial na corioamnionite. Deve-se lembrar que pode haver aumento da contagem em resposta do uso de corticosteroide.<sup>14</sup>

Não há respaldo para amniocentese para coleta de líquido amniótico no diagnóstico de infecção intrauterina.<sup>4,17</sup>

### **Acompanhamento, conduta e tratamento**

Em qualquer idade gestacional, pacientes com evidência de infecção intrauterina ou comprometimento do bem-estar fetal devem ter a gravidez interrompida.<sup>1</sup> A cardiotocografia é útil porque pode mostrar taquicardia e/ou outros sinais de condição não tranquilizadora para o feto.

Em todas as pacientes com RPM, a idade gestacional, a apresentação e a avaliação das condições fetais devem ser inicialmente determinadas para orientar a conduta. A temperatura e a frequência cardíaca maternas, além dos batimentos cardíacos fetais (BCF), devem ser aferidos a cada 4 a 6 horas nos casos que não serão interrompidos imediatamente.

No termo, recomenda-se iniciar indução de parto imediata, reduzindo as frequências de corioamnionite, febre pós-parto e necessidade de tratamento dos recém-nascidos com antibiótico, sem aumentar a taxa de cesá-

rea ou a taxa de infecções neonatais.<sup>1</sup> O trabalho de parto deve ser induzido com ocitocina, mas recomenda-se o preparo do colo uterino, caso a cérvix uterina esteja desfavorável ou com reduzido índice de Bishop, o que pode ser feito com misoprostol – 25 mcg a cada 6 horas por via vaginal. O uso de antibiótico para profilaxia de sepse neonatal precoce por EGB deve ser realizado sempre que houver RPM de termo com mais de 18 horas, febre intraparto, gestante sabidamente colonizada para EGB por cultura prévia, gestante com infecção urinária por EGB e gestante com antecedente de recém-nascido anterior acometido por EGB (Figura 1).<sup>16</sup>

É discutível a conduta conservadora (expectante) ou interrupção da gravidez na RPMPT a partir de 34 semanas, mas os principais protocolos internacionais recomendam a interrupção.<sup>1,3,4</sup> Estudo recente conclui que a interrupção estaria indicada diante da confirmação de colonização materna por EGB, para reduzir sepse neonatal.<sup>18</sup>

Recomenda-se a conduta conservadora, expectante, antes das 34 semanas, acompanhada de orientações sobre risco de corioamnionite associado a medidas para reduzir problemas respiratórios para o neonato.

Na idade gestacional abaixo de 24 semanas, a conduta deve ser individualizada após expor riscos e ouvir as expectativas e os desejos da gestante. Há grande mortalidade e morbidade nos recém-nascidos que sobrevivem a essa condição.<sup>12</sup>

Nas pacientes com conduta expectante, deve-se:<sup>2</sup>

- hospitalizar a paciente e realizar avaliação clínica de infecção ovular;
- realizar avaliação clínica cuidadosa do bem-estar fetal;
- solicitar ecografia para avaliação da idade gestacional, apresentação fetal e quantidade de LA remanescente;
- administrar corticoesteroides – curso único, entre 24 e 34 semanas de gestação. Prescrever betametasona (12 mg, IM, 2 doses com intervalo de

24 horas, com início dos benefícios alcançados após 24 horas da primeira dose) ou dexametasona (6 mg, IM, a cada 12 horas, 4 doses).<sup>19</sup> Reduz o risco de síndrome do desconforto respiratório do neonato, hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante e morte neonatal, sem aumento do risco de infecção materna ou neonatal;<sup>4</sup>

- tocólise indicada apenas durante o período de administração do corticosteroide, por 48 horas, se houver contrações, pois não há evidência de melhora do resultado perinatal com uso prolongado.<sup>4,20</sup> Idealmente devem ser evitados os fármacos que mascaram febre (como a indometacina), caso esteja se instalando a infecção ovular;
- deve-se realizar a profilaxia para infecção pelo EGB na RPMPT na ausência de indicação para interrupção imediata e se não há resultado recente negativo de cultura para EGB. Recomenda-se a coleta da cultura anovaginal na admissão, mas a antibioticoterapia deve ser iniciada e mantida até seu resultado negativo ou por 7 dias em caso de resultado positivo. Também deve ser realizada na gestação de termo, nas condições descritas anteriormente, que denotam maior risco de sepse neonatal por EGB, utilizando a recomendação terapêutica segundo a Figura 1.

### Antibioticoterapia de amplo espectro na RPMPT

A literatura apoia o uso de antibiótico “profilático” de amplo espectro na RPMPT, resultando em prolongamento da gestação e melhora dos resultados neonatais de curto prazo, mas não da mortalidade neonatal.<sup>21</sup> Entretanto, ainda não se definiu um esquema a ser recomendado, havendo grande heterogeneidade nos trabalhos publicados. O principal estudo relatado nas revisões sistemáticas mais recentes, o ORACLE, recebe críticas porque não se encontraram diferenças no desfecho primário (morte neonatal ou evento neonatal adverso maior, antes da alta) entre os grupos e o placebo.<sup>15</sup> Além



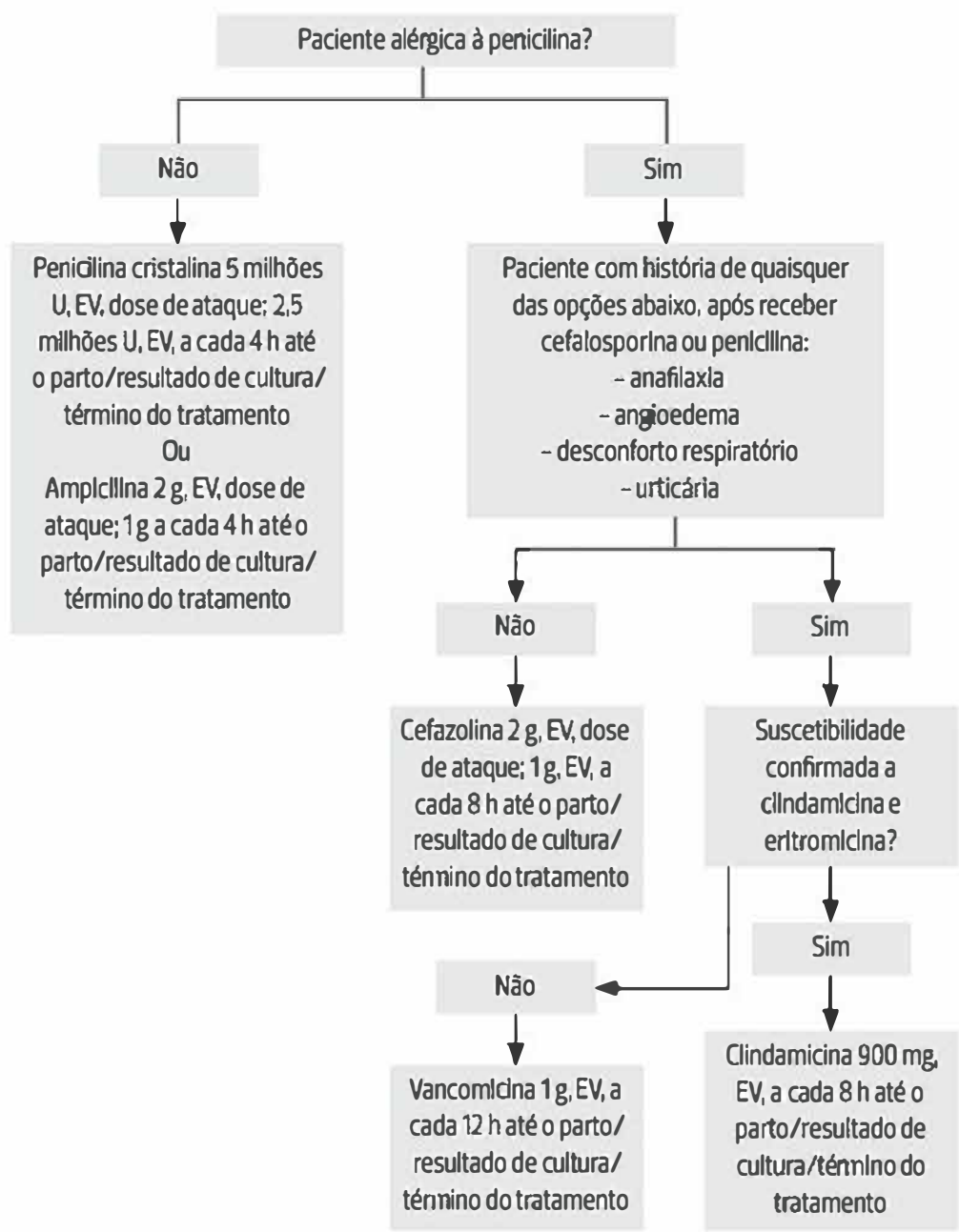


FIGURA 1 Medicamentos para profilaxia de EGB.

EGB: estreptococo do grupo B; EV: endovenoso.

disso, não há avaliações do impacto em médio e longo prazos sobre a flora bacteriana materna e neonatal, nem os perfis de resistência antibiótica. Assim, não há um protocolo nacional de consenso.

Protocolos internacionais<sup>1,4,5</sup> recomendam administrar antibióticos em RPMPT < 32 semanas de gestação para prolongar a gestação e diminuir morbidade materna e neonatal. Seu uso só seria recomendado em gestações ≥ 32 semanas se a maturidade pulmonar fetal não fosse confirmada e/ou o parto não estivesse planejado. Dois regimes de antibióticos são sugeridos: 1) ampicilina 2 g, EV, a cada 6 horas e eritromicina 250 mg, EV, a cada 6 horas por 48 horas, seguida por amoxicilina 250 mg, VO, a cada 8 horas e eritromicina 333 mg, VO, a cada 8 horas por 5 dias; 2) estearato de eritromicina 250 mg, VO, a cada 6 horas por 10 dias (esquema de escolha para pacientes alérgicas à penicilina). Amoxicilina + ácido clavulânico não devem ser utilizados pelo risco aumentado de enterocolite necrosante nos neonatos, mas a amoxicilina sem o ácido clavulânico seria segura.

A Tabela 1 sintetiza as condutas recomendadas na RPM.

TABELA 1    Sugestão de condutas para RPM

Idade gestacional	Conduta
37 semanas ou mais	Indução do parto/término da gestação Profilaxia para EGB, conforme indicação
34 a 37 semanas	Avallar Indução do parto/término da gestação vs. conduta expectante – não há consenso Profilaxia para EGB ou interrupção imediata se EGB sabidamente positivo

(continua)

TABELA 1 Sugestão de condutas para RPM (continuação)

Idade gestacional	Conduta
24 a 34 semanas	Conduta expectante Profilaxia para EGB Curso único de CE Avaliar ATB para prolongar a latência, principalmente até 31 semanas completas – não há consenso Avaliar tocóllise se houver contrações, apenas para o tempo do ATB e CE – não há consenso
Antes de 24 semanas	Aconselhamento à paciente Indução do parto ou conduta expectante, conforme decisão informada da paciente e de familiares Não há indicação de CE, ATB ou profilaxia para EGB

EGB: estreptococos do grupo B; CE: corticosteroides; ATB: antibióticos.

Prognóstico

Os partos prematuros que se seguem à rotura pré-termo de membranas contribuem com 20% das mortes perinatais.<sup>3,4</sup> As três principais causas de morte neonatal associadas à RPMPT são: prematuridade, sepse e hipoplasia pulmonar. O oligoâmnio grave e prolongado traz maior risco para deformidades fetais (de face, articulações e extremidades) e hipoplasia pulmonar.<sup>2</sup> A mortalidade perinatal na RPMPT abaixo de 24 semanas foi bastante reduzida com as modernas tecnologias de ventilação e terapêutica maternas (corticosteroide) e neonatais (surfactante), ainda com elevado percentual de sequelas.<sup>12</sup>

Prevenção

Há evidências de benefício do uso exógeno profilático de progesterona para mulheres de maior risco de parto prematuro.<sup>22</sup> O American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda a terapia com progesterona até 36 semanas para gestantes com antecedente de parto espontâneo prematuro e

também para aquelas com colo uterino menor que 20 mm entre 18 e 24 semanas, sem sangramento ou contrações.<sup>3</sup> Estudo recente *in vitro* mostrou que a progesterona é capaz de fortalecer as membranas fetais.<sup>23</sup> No entanto, não foi estudado seu uso para prevenir recorrência em mulheres com antecedentes de RPMPT ou para aumentar o período de latência.

Outra medida proposta na prevenção do parto prematuro, que pode ter algum papel na prevenção da RPMPT, é a circlagem do colo uterino. Está indicada para gestantes com antecedente de perda recorrente em segundo trimestre e diagnóstico de insuficiência istmocervical ou com colo uterino de 20 a 25 mm avaliado pela ultrassonografia vaginal 16 a 24 semanas.<sup>3</sup> No entanto, não se recomenda na RPMPT, e a ocorrência de rotura das membranas após sua realização deve ser seguida da retirada do ponto.

O pessário vaginal vem sendo testado no colo curto para prevenção do parto prematuro.<sup>24</sup> Seu uso em RPMPT não foi estudado e, portanto, não é recomendado.

A triagem e o tratamento precoce da vaginose bacteriana em mulheres sintomáticas ou com maior risco de parto prematuro têm sido recomendados, utilizando metronidazol 500 mg, 4 vezes ao dia, por 7 dias.<sup>25</sup> Não há estudos randomizados que confirmem a eficácia dessa estratégia para prevenção primária da RPMPT. Está indicado o tratamento se presente em casos de RPMPT.

O uso de sulfato de magnésio para neuroproteção fetal quando o parto é iminente tem sido indicado nos últimos anos, inclusive na RPMPT. Está associado à redução da mortalidade, da paralisia cerebral e da espasticidade em até 50% dos fetos, mas há discussões sobre o limite máximo de idade gestacional em que traria benefícios, além de não estar bem definida a posologia. Guias internacionais sugerem uso, no parto prematuro iminente, até 30 ou 32 semanas, com doses de ataque de 4 g, por 20 a 30 min, seguido de 1 g/hora, por 24 horas no máximo.<sup>26,27</sup>

### Caso clínico

L.A.S., 28 anos, 2 gestações, 1 aborto (há 1 ano), 32 semanas + 6 dias (E23), com queixa de perda de líquido há 5 dias em pequena quantidade, porém com aumento significativo da perda há 1 dia. Nega contrações. Nega patologias. Relata boa movimentação fetal. Ao exame, BEG, corada, afebril, eupneica, PA 120 x 70 mmHg, FC 76 bpm. AU = 30. Dinâmica uterina ausente. BCF 146. Especular: pequena quantidade de líquido em fundo de saco, pH 7, colo aparentemente dilatado para 1 polpa digital (não realizado toque vaginal). Teste da cristalização inconclusivo (líquido escasso). Realizada prova do forro, positiva. Cardiotocografia ativa/padrão tranquilizador. ECO: gestação tópica única, 32 semanas + 6 dias, cefálico, peso fetal estimado de 2.207 g (percentil = 62,7), placenta posterior alta grau I, índice de líquido amniótico de 4,7 cm (oligoâmnio), Doppler normal.

HD: RPMPT. CD: colhidos urina I, urocultura, hemograma, pesquisa anal e vaginal de EGB; iniciada penicilina cristalina EV (dose ataque + doses de manutenção); realizado curso único de corticoterapia IM com betametasona (12 mg, IM, 2 doses com intervalo de 24 horas).

### Conclusão

A RPMPT é uma complicação obstétrica comum, que afeta 3 a 4% das gestações, fortemente relacionada com o trabalho de parto prematuro. Sua etiologia e mecanismos fisiopatológicos são complexos e insuficientemente claros para que se possam definir estratégias de prevenção primária. Estratégias de prevenção secundária, para redução da morbidade, e de prevenção terciária, para reduzir a gravidade e prevenir sequelas, são disponíveis. Incluem o diagnóstico prévio e a conduta em insuficiência istmocervical, o acompanhamento das gestações de risco para encurtamento do colo uterino, triagem e tratamento de vaginose bacteriana para mulheres de risco para prematuridade e tratamento das sintomáticas.

Diante da RPMPT, é primordial o uso de corticosteroides para amadurecimento pulmonar fetal, uterolíticos se houver contrações, apenas para propiciar a ação do corticosteroide, e de sulfato de magnésio endovenoso por até 24 horas em caso de parto iminente. Essas medidas, se adotadas para a maioria dos prematuros nascidos por RPMPT, devem produzir um resultado relevante na morbidade e na mortalidade perinatais, reduzir risco de sequelas de longo prazo no recém-nascido, além de impactar a saúde materna.

### Referências bibliográficas

1. ACOG. Practice Bulletin Premature Rupture of Membranes. Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists. N. 80, abr 2007.
2. Pinto e Silva JL, Nomura M. Rotura prematura de membranas. In: Neme B. Obstetrícia básica. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 2005.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Obstetrícia de Williams. 23.ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
4. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Preterm prelabour rupture of membranes. Green-top Guideline. N. 44, 2006 e 2010.
5. Palacio M, Kühnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:183.
6. Passini Jr R, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al. Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. PLoS ONE 2014;9(10):e109069.
7. Lannon SMR, Vanderhoeven JP, Eschenbach DA, Gravett MG, Adams Waldorf KM. Synergy and Interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes. Reprod Sci 2014;21(10):1215-7.
8. Chapman E, Revelz L, Illanes E, Bonfill Cosp X. Antibiotic regimens for management of Intra-amniotic Infection. Cochrane Database Syst Rev 2014;12:CD010976.

9. van der Ham DP, van Kujik S, Opmeer BC, Willekes C, van Beek JJ, Mulder AL, et al. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176:90-5.
10. Denzler A, Burkhardt T, Natalucci G, Zimmermann R. Latency after preterm prelabor rupture of the membranes: Increased risk for periventricular leukomalacia. *J Pregnancy* 2014;2014:874984.
11. Patriota AF, Guerra GVQL, Melo BCP, Santos AC, Torres Jr AC, Souza ASR. Amniotic fluid volume and maternal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014;36(4):146-51.
12. Brumbaugh JE, Colaizy TT, Nuangchamnong N, O'Brien EA, Fleener DK, Rihhsinghani A, et al. Neonatal survival after prolonged preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):992-8.
13. Kallionlehti H, Rahkonen L, Helkimo O, Stefanovic V, Paavonen J. Usefulness of the Insulin-like growth factor binding protein-1 bedside test for ruptured fetal membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(12):1282-9.
14. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Al-Kadim M, Yehia AH, Abdulkareem AF. Fetal fibronectin (Quick Check fFN test) versus placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(3):457-64.
15. SOGC Clinical Practice Guideline. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. 2009.
16. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: updated CDC Guideline. *Am Fam Physician* 2012;86(1):59-65.
17. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amniolinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD000942.
18. Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MH, Morris J, Franssen MT, et al. Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. *BJOG* 2014;121(10):1263-72; discussion 1273.
19. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
20. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007062.

21. Kenyon S, Boulvain M, Nelson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001058.
22. Norwitz ER, Caughey AB. Management Update: progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2011;4(2):60-72.
23. Kumar D, Springel E, Moore RM, Mercer 8M, Phillipson E, Mansour JM, et al. Progesterone Inhibits In vitro fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2015;S0002-9378(15)00597-9.
24. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(2):146-51.
25. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD006178.
26. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Döbeln P. SOGC Clinical practice guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(5):516-29.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115(3):69-71.



# 54 Corioamnionite

JORGE ABI SAAB NETO

## Introdução

Corioamnionite ou infecção intra-amniótica (IAI) refere-se à infecção do líquido amniótico, das membranas, da placenta e/ou da decídua. Baseada na presença ou ausência de diversos sinais clínicos e nos resultados de testes diagnósticos, pode ser classificada em: infecção clínica ou subclínica e/ou corioamnionite histológica (pode ser não infecciosa).

Está relacionada a amniorrexe prematura, parto prematuro, parto disfuncional com maior necessidade de condução do trabalho de parto e operação cesariana, hemorragia pós-parto, depressão fetal ao nascimento e necessidade de reanimação, índice de Apgar baixo, síndrome inflamatória fetal (predispõe à broncodisplasia pulmonar e à paralisia cerebral),<sup>1</sup> desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, meningite,<sup>2-4</sup> convulsão e, nos casos sintomáticos, a sepse materna, fetal e neonatal,<sup>2</sup> endometrite puerperal, infecção de parede e óbito materno e perinatal.

## Patogênese

Microorganismos podem alcançar a cavidade amniótica e o feto das seguintes formas:

- ascendente, como resultado da migração da flora da vagina e da cérvix, constitui-se na forma mais frequente de infecção. A ruptura de membranas facilita esse processo;
- disseminação hematogênica através da placenta (p.ex., *Listeria monocytogenes*);
- disseminação retrógrada da cavidade peritoneal através da tuba uterina;<sup>5</sup>
- inoculação de bactérias durante procedimentos invasivos (amniocentese, biópsia de vilos coriais).

Independentemente da origem da infecção, a ativação da resposta inflamatória materna e fetal com frequência resulta em trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas.

Fatores locais do hospedeiro provavelmente têm uma função na prevenção da infecção. O muco cervical, a placenta e as membranas são uma barreira para a infecção. Lactobacilos vaginais podem causar modificações da flora, que reduz a virulência de organismos patogênicos.

A corioamnionite é uma infecção geralmente polimicrobiana, e os principais agentes são próprios da flora vaginal: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Prevotella bivia*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, bacteroides, estreptococos anaeróbios e do grupo B, *Listeria monocytogenes*.

## Incidência

A incidência varia de acordo com a população analisada, com a prevalência dos fatores de risco e com o uso de diferentes critérios diagnósticos. A incidência da corioamnionite é elevada em partos prematuros. Em mulheres com

ruptura prematura de membranas (rupreme) menor que 27 semanas de gestação, é de 41%; entre 28 e 36 semanas, é de 15%; e a termo chega a 2%.<sup>3</sup> Está associada a 1/3 dos casos de trabalho de parto pré-termo com membranas intactas, a 40% com rupreme admitidas com contrações e, ainda, a 75% das mulheres que desenvolvem trabalho de parto após a admissão por rupreme. No parto a termo, a corioamnionite pode estar presente em 2 a 4% dos casos com ruptura de membranas.<sup>6</sup>

### Fatores de risco

Diversos fatores podem estar associados à corioamnionite, incluindo trabalho de parto prolongado, rupreme prolongada, múltiplos toques vaginais<sup>7</sup> (especialmente na rupreme), nuliparidade, corioamnionite em gestação anterior, líquido amniótico meconial, monitoramento fetal interno, presença de patógenos no trato genital (p.ex., doenças sexualmente transmissíveis, estreptococo do grupo B, vaginose bacteriana), uso de álcool e tabaco<sup>8</sup> e infecção materna sistêmica de qualquer etiologia.

Apresentações clínicas:

1. Histológica: na ausência de sinais clínicos maternos exuberantes, apresenta-se como uma infiltração das membranas e da placenta com linfócitos e polimorfonucleares. Pode não estar associada a quadro infeccioso, sendo resultante de injúria isquêmica, trauma, mecônio ou alérgico. Existe forte relação com marcadores de crescimento intrauterino restrito e baixo peso ao nascer, encontrados principalmente em gestações entre 28 e 32 semanas.<sup>9</sup>
2. Subclínica: em gestante assintomática, pode ser suspeitada pela ausência de movimentos respiratórios fetais e presença de areia na ultrassonografia transvaginal ou ainda nos casos de trabalho de parto prematuro recidivante. O diagnóstico pode ser confirmado pela análise do líquido

amniótico obtido por amniocentese (leucócitos  $> 30$  céls/mm<sup>3</sup>, glicose  $< 14$  mg/dL, presença de bactérias na coloração por Gram). A cultura positiva é o padrão-ouro para a confirmação diagnóstica,<sup>10,11</sup> no entanto, seu resultado é obtido em 48 horas, o que limita sua utilização em casos selecionados.

3. Clínica: caracterizada por febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), associada a taquicardia materna ( $\geq 100$  bpm) e fetal ( $\geq 160$  bpm), útero doloroso ou presença de contrações uterinas, líquido amniótico fétido ou purulento e leucocitose ( $\geq 15.000/\text{mm}^3$ ) com desvio à esquerda e/ou granulações tóxicas. Na prática clínica, o diagnóstico deve ser baseado na febre e pelo menos em mais uma das condições acima.<sup>12</sup> Infecções extrauterinas (pielonefrite, *influenza*, apendicite e pneumonia) também podem causar febre e dor abdominal (com ou sem contrações uterinas) e fazer confusão diagnóstica. O exame histológico da placenta pode não confirmar a corioamnionite em até 1/3 dos casos, sendo importante um criterioso exame físico complementado com investigação laboratorial e de imagem para não adotar conduta que leve a um parto prematuro iatrogênico.

## Tratamento

O útero cheio infectado não é passível de tratamento exitoso. É necessário esvaziá-lo para preservar a vida materna, e a retirada do feto em tempo mais breve melhora seu prognóstico de vida neonatal. A via de parto deve ser preferencialmente a vaginal para reduzir o risco da disseminação da infecção e estabelecer a antibioticoterapia tão logo o diagnóstico esteja estabelecido.

O esquema-padrão de tratamento consiste de ampicilina 2 g intravenosa a cada 6 horas associada à gentamicina 1,5 mg/kg a cada 8 horas para pacientes com função renal normal,<sup>13</sup> podendo ser adotado regime de dose única diária de 5 mg/kg intravenosa diluída, com eficácia idêntica ou superior,

sendo mais conveniente quando usada intraparto ou pós-parto.<sup>13,14</sup> O esquema terapêutico deve ser mantido por 48 horas após o último pico febril. Não há evidências para manutenção de antibioticoterapia oral após o término do esquema intravenoso.<sup>13,15</sup>

Nas gestantes sintomáticas submetidas à cesariana, associar clindamicina 900 mg intravenosa ou metronidazol 500 mg intravenoso antes do procedimento cirúrgico<sup>13</sup> e realizar proteção da cavidade peritoneal com colocação de compressas nas goteiras paracólicas antes da histerotomia.<sup>16</sup>

## Referências bibliográficas

1. Comette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:459.
2. Morales WJ, Washington SR 3<sup>rd</sup>, Lazar AI. The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation. *J Perinatol* 1987;7:105.
3. Lau J, Magee F, Qiu Z, Houbé J, Von Dadelszen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):708-13.
4. Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:780.
5. Frigoletto FD Jr, Lieberman E, Lang JM, Cohen A, Barss V, Ringer S et al. A clinical trial of active management of labor. *N Engl J Med* 1995;333(12):745-50.
6. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1130-6.
7. Cahill AG, Duffy CR, Odibo AO, Roehl KA, Zhao Q, Macones GA. Number of cervical examinations and risk of intrapartum maternal fever. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1096-101.
8. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International Multicentre Term Pre-labor Rupture of Membranes Study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1024-9.

9. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1094.
10. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995;22(2):281-342.
11. Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1092.
12. Greenberg MB, Anderson BL, Schulkin J, Norton ME, Aziz N. A first look at chorioamnionitis management practice variation among US obstetricians. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;2012628362.
13. French LM, Small FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001067.
14. Lyell DJ, Pullen K, Fuh K, Zamah AM, Caughey AB, Benitz W, et al. Dally compared with 8-hour gentamicin for the treatment of Intrapartum chorioamnionitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115(2 Pt 1):344-9.
15. Dinsmoor MJ, Newton ER, Gibbs RS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral antibiotic therapy following intravenous antibiotic therapy for postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 1991;77:60.
16. Saab Neto JA, Silveira SK, de Oliveira YV. Manual de rotinas de ginecologia e obstetrícia da Maternidade Carmela Dutra. 3.ed. Florianópolis: Centro de Estudos Dr. José de Patta, 2014. p.230-1.

### Leitura suplementar

1. Newton ER. Chorioamnionitis and Intraamniotic Infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795.

# 55 Infecção urinária e gestação

RENATO PASSINI JÚNIOR

CAROLINA CARVALHO RIBEIRO DO VALLE

## Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) é altamente prevalente nas mulheres, podendo atingir quase metade delas ao longo da vida. Uretra mais curta e proximidade com vagina e ânus favorecem a contaminação uretral e vesical e, consequentemente, o surgimento de infecções. Essa alta prevalência também ocorre durante a gestação.<sup>1-3</sup> Durante a gravidez, ocorrem modificações fisiológicas e anatômicas do trato urinário, que aumentam o risco para as infecções.<sup>3</sup>

As repercussões dessas infecções são múltiplas, podendo comprometer a saúde materna e a fetal/neonatal.<sup>4</sup> Existem diferentes formas de acometimento materno, o que torna essa infecção mais complexa. Mesmo a colonização do trato urinário, sem uma infecção aparente, deve ser investigada e tratada na gestação. Manifestações clínicas dessas infecções incluem os quadros de uretrite, cistite e pielonefrite. Além disso, existe a possibilidade de recorrência de episódios durante a gravidez, o que exige

a adoção de medidas de prevenção, profilaxia e diagnóstico inseridas na rotina de pré-natal.

Por sua alta prevalência e riscos materno-fetais, os quadros de contaminação/infecção urinária exigirão, na maioria das vezes, o uso de antibióticos para tratamento. Com isso, surge a preocupação de diagnosticar e tratar corretamente essas condições.<sup>4</sup> Por uma série de motivos, nem sempre haverá certeza da existência e/ou do tipo da contaminação/infecção, o que implicará no uso de antibióticos de forma empírica. Isso gera a possibilidade de uso de antibióticos de forma indesejada, aumentando a preocupação quanto ao desenvolvimento de resistência microbiana a esses medicamentos, bem como outros problemas no longo prazo.<sup>5,6</sup>

### Definição

A multiplicação bacteriana no trato urinário pode ocorrer sem qualquer sintoma/sinal, na forma de uma colonização, ou, então, causar sintomas/sinais, com aspectos clínicos sugestivos de infecções em graus variáveis. As colonizações isoladas recebem o nome de bacteriúria assintomática (BA), enquanto as infecções são as uretrites, cistites e a pielonefrite.

A BA é uma condição em que bactérias estão presentes em quantidades significativas em uma amostra de urina coletada de forma apropriada (sem contaminação), de uma paciente sem sinais ou sintomas relacionados com infecção urinária.<sup>7</sup> Basicamente, é uma colonização urinária assintomática, mas que precisa ser identificada e tratada na gravidez. Pode levar a infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite.<sup>3,8</sup> É um diagnóstico microbiológico e para isso é necessário o isolamento da bactéria causadora da contaminação urinária, o que exige a realização de cultura de urina. Admite-se que o valor quantitativo que define a condição é  $\geq 10^5$  unidades formadoras de colônia/mL. Para evitar resultados falso-positivos, alguns autores recomendam que



sejam colhidas duas amostras distintas de urina e enviadas para cultura.<sup>4</sup> No caso de urina colhida com cateter, admite-se uma contagem  $\geq 10^2$  colônias bacterianas/mL de uma espécie isolada obtida na amostra.<sup>9,10</sup>

A cistite aguda é uma infecção sintomática da bexiga e está associada com determinantes genéticos e comportamentais.<sup>9</sup>

Pielonefrite aguda é uma infecção renal. Sua ocorrência é facilitada durante a gravidez por causa das alterações anatômicas e fisiológicas que favorecem a ascensão bacteriana do trato urinário baixo até os rins.<sup>3</sup>

A maioria das ITU são consideradas "não complicadas", pois ocorrem em mulheres com trato urinário normal em termos de estrutura e função e são adquiridas fora de ambiente hospitalar.<sup>2</sup> Infecção complicada do trato urinário, que pode envolver tanto a bexiga ou rins, é uma infecção urinária sintomática em indivíduos com alterações funcionais ou estruturais do trato geniturinário.<sup>12</sup> Durante a gestação, a infecção do trato urinário é considerada "complicada", pois existem alterações funcionais e anatômicas.<sup>4</sup>

### **Epidemiologia**

BA tem prevalência variável na população de gestantes, dependendo de vários fatores, como idade, atividade sexual, hábito urinário, diabetes e anormalidades no trato urinário, entre outros. Prevalências relatadas variam entre 2 e 10%, variando segundo paridade, raça e condição socioeconômica.<sup>1,13,14</sup> Grávidas e não grávidas têm prevalência semelhante.<sup>9</sup> Entretanto, as taxas de recorrência de BA e o risco de evolução para pielonefrite são maiores nas gestantes. Pacientes diagnosticadas no início da gestação com BA têm risco 20 a 30 vezes maior de desenvolver pielonefrite em relação a não gestantes.<sup>1,8,9</sup>

Cistites agudas ocorrem em aproximadamente 1 a 2% das grávidas,<sup>10</sup> a depender dos fatores associados.

A pielonefrite tem incidência que varia de 0,07 a 4%.<sup>3,14-16</sup> Estudos da década de 1970 e em algumas populações específicas mostram incidências maiores. Hoje, com maior rastreamento e tratamento de BA, essa prevalência parece ser menor, mas a pielonefrite continua sendo uma infecção que gera muitas complicações graves e até morte, se conduzida inadequadamente.<sup>3</sup> Alguns estudos, entretanto, indicam aumento de ocorrência, mesmo com o aumento do rastreamento.<sup>15</sup> Aproximadamente 1/4 das gestantes afetadas podem ter recorrência na mesma gestação.<sup>15</sup> Ocorre principalmente durante a segunda metade da gravidez e no puerpério.<sup>3,15,16</sup>

### Patogênese

A colonização do trato urinário geralmente ocorre com bactérias intestinais ou vaginais, que acabam colonizando a mucosa periuretral e conseguem ascender através da uretra até a bexiga e, em alguns casos, para os ureteres e rins.<sup>8</sup> Por que isso ocorre ainda é difícil explicar, mas envolve as interações das bactérias com as defesas maternas.<sup>17</sup> Interações entre hospedeiro, bactéria e ambiente vesical determinam o quanto a colonização do trato urinário se mantém assintomática (BA) ou evolui para uma infecção. A variabilidade genética do hospedeiro influencia diretamente a magnitude da resposta imune nas contaminações/infecções urinárias.<sup>13</sup> Portanto, não são apenas o tipo de bactéria e suas características (conteúdo genômico, expressão de virulência, capacidade adesiva) que são importantes, mas também os fatores do hospedeiro, principalmente relacionados com certos polimorfismos genéticos, que podem agregar maior risco de ser portador, por modificações da resposta imunológica.

Modificações funcionais e anatômicas no trato urinário ocorrem durante a gestação, predispondo às infecções.<sup>7</sup> É comum ocorrer relaxamento da musculatura ureteral e vesical, por ação da progesterona, o que acarreta sua dilatação fisiológica durante a gestação. Pelve renal e ureteres podem iniciar

seu processo de dilatação em torno de 17 semanas de gestação.<sup>8</sup> Compressão mecânica causada pelo aumento do volume uterino, polo cefálico fetal e até pela artéria ovariana direita podem causar graus variados de obstrução do fluxo urinário, predispondo à estase. Também contribuem para a ocorrência de infecções a maior taxa de nutrientes na urina (proteínas e glicose) decorrente do aumento da taxa de filtração glomerular entre 30 e 50% na gestação e um grau de imunossupressão da gravidez. Essas alterações propiciam maior ascensão bacteriana e infecções urinárias.<sup>14</sup> O pH da urina de gestantes costuma ser mais alcalino, o que favorece o crescimento bacteriano.<sup>4</sup> Gestantes portadoras de diabetes, anemia falciforme e aquelas com lesões de medula espinhal têm maior predisposição. Existe, ainda, a possibilidade de uma predisposição familiar, relacionada com a baixa expressão de um receptor de interleucina.<sup>16,18</sup> Nefrolitíase está associada com infecções urinárias, incluindo pielonefrites.<sup>19</sup>

Os agentes causadores de infecções e BA na gravidez são os mesmos que causam essas afecções fora da gestação. O principal agente causador de todos os tipos de colonização/infecção urinária é a *Escherichia coli* (60 a 80% dos casos), mas outras bactérias Gram-negativas e Gram-positivas também podem estar envolvidas.<sup>9,13,20,21</sup> As cepas mais patogênicas de *E. coli* possuem mecanismos de virulência como adesinas e fímbrias que permitem aderência ao uroepitélio, evitando a eliminação através do fluxo de urina e possibilitando a migração para os rins.<sup>1</sup> Outros micro-organismos podem causar bacteriúria como *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum*.<sup>8</sup> A bacteriúria pelo estreptococo do grupo B (EGB) é mais comum na gravidez e está associada com complicações como a corioamnionite.<sup>21</sup> Quando dispositivos urológicos estão presentes em mulheres, gestantes ou não, os quadros de BA e infecções podem ser polimicrobianas (p.ex., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*).<sup>9</sup> A preocupação com a resistência bacteriana está aumentando e infecções

por cepas produtoras de betalactamases de espectro ampliado (ESBL) também está aumentando.<sup>14</sup>

Nos casos de infecções graves, como nas pielonefrites, a liberação de endotoxinas de bactérias Gram-negativas para a circulação materna pode causar uma cascata de resposta de citocinas, histamina e bradicinina, provocando lesão endotelial, diminuição da resistência vascular e alterações no débito cardíaco, podendo progredir para condições graves como choque séptico, coagulação intravascular disseminada e síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA).<sup>15</sup> Em registros de unidades de terapia intensiva (UTI) obstétrica verifica-se uma elevada porcentagem de internação por quadros sépticos e outras complicações decorrentes de pielonefrites.

As infecções urinárias na gravidez estão sendo correlacionadas com um aumento de problemas para neonatos e na infância, como aumento da incidência de asma. Alguns estudos demonstram essa correlação com a infecção urinária e não com outras infecções.<sup>22</sup> Também há estudos relacionando infecções, inclusive a urinária, com paralisia cerebral congênita.<sup>23</sup> Alguns autores apontam para o risco de filhos de mães que tiveram ITU na gravidez apresentarem maior frequência de infecções urinárias, o que pode indicar alterações imunológicas e genéticas.<sup>21</sup>

### Quadro clínico

Na BA não há queixas clínicas, nem sinais ou sintomas. Trata-se de um achado quando se realiza uma cultura de urina durante a gestação.

Na cistite, os sinais e sintomas são semelhantes aos de mulheres não grávidas, incluindo início súbito de disúria, polaciúria, urgência miccional e dor suprapúbica.<sup>9,17,25</sup> Leucocitúria e hematúria são frequentemente encontradas na urinálise.

Pielonefrite aguda não obstrutiva é caracterizada por sensibilidade e dor na região lombar (ângulo costovertebral), geralmente com febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ).<sup>3</sup>

Náuseas e vômitos podem ocorrer. Nem sempre haverá sintomas de cistite associados.<sup>16</sup> Piúria é um achado típico. O rim direito geralmente é mais envolvido que o esquerdo, e em torno de 15% das pacientes têm infecção bilateral.<sup>3</sup> É mais frequente em nulíparas e jovens.<sup>3</sup> Diabéticas, gestantes portadoras de anemia falciforme e aquelas com anomalias do trato urinário ou com lesões medulares têm maior incidência de pielonefrite.<sup>1</sup> Quando não tratadas ou inadequadamente tratadas, aumentam o risco de morbidade e mortalidade materna e fetal, por complicações como SARA, insuficiência renal, óbito fetal, baixo peso ao nascer, descolamento prematuro de placenta e rotura prematura de membranas. A pielonefrite é a principal causa de sepse e choque séptico na gravidez.<sup>14</sup> A pielonefrite aguda na gestação é um fator de risco independente para parto pré-termo, podendo duplicar o risco dessa ocorrência,<sup>3,25</sup> embora nem todo estudo confirme essa associação.<sup>26</sup>

Nos quadros graves, a taxa de complicações pode chegar a 20%.<sup>10</sup> A incidência de SARA nos quadros de pielonefrite varia de 1 a 8%.<sup>16</sup> As manifestações desse quadro incluem: dispneia, taquipneia e hipoxemia. A radiografia de tórax mostra opacidade relacionada com edema pulmonar. Nesses casos, há necessidade de tratamento especializado, principalmente em UTI, pois pode haver indicação de assistência ventilatória.<sup>16</sup> O choque séptico ocorre em razão da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que pode ser causada por endotoxemia e que leva a múltiplas disfunções imunomediadas. Quadros pulmonares que acompanham o choque séptico podem ser agravados pelo uso de alguns agentes tocolíticos (principalmente a terbutalina) e hidratação excessiva materna.<sup>4</sup> Pode ocorrer anemia, provavelmente por um mecanismo hemolítico decorrente da ação das endotoxinas e, mais raramente, pode também ocorrer insuficiência renal aguda, associada a microabscessos renais, independentemente de quadro séptico.<sup>10</sup>

## Diagnóstico

Diagnóstico precoce e a rápida instituição de um tratamento adequado são essenciais para evitar complicações maternas e fetais. Reconhecer o patógeno causador da infecção e sua sensibilidade aos antimicrobianos é fundamental para o sucesso do tratamento. Para o diagnóstico, vários métodos estão disponíveis, mas os mais utilizados são as fitas reagentes e os exames de cultura de urina. As fitas reagentes constituem um método relativamente de baixo custo, com resultados imediatos, sem exigir uma estrutura laboratorial. As culturas de urina são mais onerosas, o resultado não é imediato e exigem uma estrutura laboratorial confiável de apoio.

As fitas reagentes podem ser úteis como forma de triagem de casos suspeitos de ITU ou BA. Entretanto, sua sensibilidade é baixa e isso deve ser levado em conta quando se fala de triagem de pacientes assintomáticos – ou seja, não é um bom método de triagem para BA. São indicadores para infecção a esterase leucocitária (indicadora de piúria) e a atividade redutora de nitrato.<sup>2</sup> Somente enterobactérias possuem capacidade de reduzir nitrato a nitrito. O valor negativo da fita é o mais importante, pois quando isso acontece, praticamente exclui infecção urinária.<sup>2</sup> Um pH > 7,5 detectado em fita urinária é altamente sugestivo de ITU – se o pH for muito alcalino (> 8,0), sugere infecção por *Proteus* spp.<sup>2</sup> Piúria é a presença de número aumentado de leucócitos polimorfonucleares na urina e é evidência de uma resposta inflamatória no trato urinário. O encontro de leucocitúria na amostra de urina tem baixa sensibilidade (em torno de 50%) para identificação de BA na gravidez,<sup>27</sup> mas sua intensidade é importante. Entretanto, múltiplas condições, infecciosas ou não, podem causar leucocitúria com urina estéril, como nefrolitíase, contaminação vaginal, infecções por clamydia ou gonococo, etc. Estudos feitos na Nigéria mostraram que a combinação de nitrito + leucócito esterase na urina teve valor preditivo de apenas 45,8%.<sup>28</sup> Em estudo realizado na Índia, o teste de nitrito teve valor preditivo de 72%.<sup>29</sup> No sedimento urinário também podem ser encontrados bacteriúria, hematúria e proteinúria.

A maior parte dos testes para detecção de BA ou ITU não atinge o padrão-ouro para diagnóstico, que é a cultura de urina.<sup>10</sup> Esse exame, entretanto, nem sempre é acessível, por causa das limitações do sistema de saúde e da rede laboratorial local, apesar de ser de realização muito simples. As culturas definem a presença de bactérias na urina e o seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, fato importante principalmente na gestação, em que o número de opções terapêuticas pode ser limitado. Mesmo em casos de ITU, nos quais muitas vezes será instituída a terapêutica empírica, que se colete amostra de urina para cultura antes do início da antibioticoterapia. É fundamental, para a instituição da terapêutica empírica, que o perfil epidemiológico dessas infecções seja conhecido, para saber os micro-organismos mais prevalentes e a quais antibióticos possíveis de ser utilizados na gravidez eles são mais sensíveis. Alguns agentes que podem causar infecções urinárias de forma menos frequente nem sempre poderão ser detectados em culturas comuns de urina. Entre eles estão *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp.<sup>2</sup> Nesses casos, a gestante pode ter sintomas e a urocultura ser negativa. Outras situações mais graves como tuberculose renal e abscessos renais também podem cursar com culturas negativas.<sup>2</sup>

A bacteriúria por *Streptococcus agalactiae* na gestação é um marcador de significativa colonização do trato genital e tem sido associada a aumento do risco de infecção precoce no neonato.<sup>30-32</sup> Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam que havendo bacteriúria por *Streptococcus agalactiae* em qualquer trimestre da gestação, seja realizada a profilaxia intraparto para esse agente.<sup>33</sup>

A melhor urina para cultura é a primeira da manhã. Entretanto, se isso não for possível, em virtude do aumento do número de micções, um intervalo

superior a 2 horas entre as micções pode ser suficiente para o bom crescimento bacteriano e evitar falso-negativo.<sup>2</sup>

Não está clara com qual periodicidade deve ser feita a pesquisa de BA na gestação. A recomendação é de que seja feito o rastreamento de BA pelo menos uma vez na gestação.<sup>9</sup> Autores aconselham que a coleta inicial seja feita entre 12 e 16 semanas, ou na primeira consulta, se ela ocorrer depois de 16 semanas.<sup>17</sup> A repetição do exame pode ou não ser necessária em populações de baixo risco, dependendo da prevalência. Admite-se que uma cultura negativa entre 12 e 16 semanas implica um risco de aproximadamente 1 a 2% de ocorrer pielonefrite até o final da gravidez.<sup>9</sup> Pacientes com anomalias de trato urinário como uropatias congênitas obstrutivas (junção pelveureteral ou vesicoureteral), mesmo aquelas com correção cirúrgica dessas condições, têm maior probabilidade de desenvolver pielonefrite, e a vigilância com culturas deve ser mais frequente. Em gestantes com rim único (pós-cirúrgico ou congênito), torna-se fundamental prevenir qualquer infecção. Rins pélvicos possuem maior risco para infecções, necessitando também de maior rastreamento.<sup>14</sup>

O diagnóstico de cistite leva em conta os sinais clínicos, principalmente a disúria e, em muitos casos, o odor alterado na urina. Outros sintomas são urgência urinária e polaciúria. Esses sintomas, associados a uma fita urinária com presença de leucócito-esterase e/ou nitritos, é compatível com cistite.<sup>14</sup> Uma fita urinária deve ser feita em toda gestante com queixa aguda de disúria.<sup>10</sup> Mesmo assim, uma cultura urinária está indicada, mas geralmente há necessidade de iniciar o tratamento antes mesmo do resultado da cultura. Apesar da recomendação de tratamento para culturas com  $10^5$  colônias de uma bactéria isolada, recomendações mais recentes apontam para a necessidade de tratamento mesmo que o número seja de  $10^4$  colônias.<sup>14</sup> Sintomas sistêmicos como febre e calafrios geralmente não são identificados nas cistites agu-



das.<sup>10</sup> Podem ocorrer hematúria e piúria nas urinálises. A ausência de piúria em uma suspeita de cistite sugere fortemente outro diagnóstico diferencial.<sup>10</sup>

A pielonefrite costuma apresentar como sintomas dor lombar, sensibilidade no ângulo costovertebral, febre, tremores, náusea, vômitos e sintomas de cistite. Nem sempre todos os sintomas estão presentes. Geralmente ocorre no segundo ou terceiro trimestre em pacientes hígdas. Diabéticas podem ter infecções mais precoces. Há um acometimento maior do lado direito, em razão da maior compressão do ureter desse lado pelo útero gravídico. Pode, ainda, ser bilateral.<sup>14</sup> O diagnóstico de pielonefrite baseia-se nos sintomas/sinais clínicos, exame físico e achados laboratoriais. Em adição à urinálise e cultura de urina, a avaliação laboratorial deve incluir hemograma e eletrólitos séricos. Um grupo de pacientes com pielonefrite pode desenvolver insuficiência renal, por isso é recomendável avaliar a função renal com ureia e creatinina, pelo menos. Evidência de hemólise com níveis elevados de lactato desidrogenase podem estar presentes em hemólise mediada por endotoxinas.<sup>16</sup> A ultrassonografia pode ser utilizada para complementar o diagnóstico, podendo identificar complicações associadas como abscesso renal ou obstrução ureteral. Também está indicada nas pacientes que apresentam muita dor ou quando o tratamento não acarreta melhora clínica. A ultrassonografia pode indicar, ainda: litíase, estreitamento ureteral e outras anomalias do trato urinário (rim, pélvico e outras) e até tumores renais ou pélvicos.<sup>3</sup> A bacteremia ocorre em 10 a 20% dos casos. Não há recomendação universal de coleta de hemocultura em paciente com pielonefrite, mas pode ser uma medida útil em certos casos, principalmente na suspeita de sepse e em diabéticas.<sup>3,10</sup>

### Diagnóstico diferencial

Disúria em gestantes pode ser resultado de outros quadros que não ITU, como vaginites e uretrites. Urgência e polaciúria devem ser diferenciadas dos sinto-

mas normais da gestação. Eventualmente, testes para doenças sexualmente transmissíveis (DST), como infecção por clamídia e gonococcias, poderão ser realizados.<sup>10</sup> Diagnósticos diferenciais de pielonefrite são: nefrolitíase, apendicite, pneumonia, influenza, descolamento prematuro de placenta, leiomioma necrosante e corioamnionite.<sup>14</sup>

## Conduta

### Bacteriúria assintomática

Gestantes devem ser rastreadas para BA por cultura de urina pelo menos uma vez no início da gravidez e devem ser tratadas se os resultados forem positivos.<sup>34</sup> Admite-se que 30 a 40% das gestantes com BA podem desenvolver ITU na gravidez, incluindo pielonefrite. Esse risco é reduzido quando a bacteriúria é tratada.<sup>10</sup>

Como a maioria das BA são causadas por cepas de *E. coli* multissensíveis, o tratamento empírico pode ser utilizado em uma primeira infecção, mas o adequado é orientar a escolha do antimicrobiano por meio de um antibiograma. Meta-análise de vários estudos mostrou os benefícios do tratamento *versus* não tratamento em casos de BA: cura da BA e menor incidência de pielonefrite.<sup>35</sup> No caso de reinfecção, o antibiograma é obrigatório.<sup>14</sup> Por causa da possibilidade de recorrência em torno de 15 a 30%, nova cultura deve ser feita em torno de 2 semanas após completar o tratamento.<sup>14</sup> A duração da terapêutica antimicrobiana deve ser de 3 a 7 dias, mas não há evidências claras sobre qual o melhor tempo de duração do tratamento.<sup>9,20</sup> Dos antibióticos já estudados em revisões sistemáticas (ampicilina, cefalexina, nitrofurantoína, fosfomicina, cefuroxima e pivmecilinam), não se chegou à conclusão de qual era o mais indicado, embora o tratamento com nitrofurantoína por 7 dias tenha oferecido melhores resultados que o tratamento de 1 dia.<sup>36</sup> Os efeitos indesejáveis do tratamento estão relacionados com aumento da resistência bacteriana, efeitos adversos e custo.

Se na primeira avaliação com cultura pós-tratamento ocorre cultura positiva com a mesma espécie (bacteriúria persistente), outro curso de tratamento antimicrobiano baseado na suscetibilidade deve ser ministrado (por no mínimo 7 dias). Bacteriúria persistente sugere que a terapia inicial foi inadequada e, portanto, há necessidade de uma abordagem terapêutica diferente. Isso contrasta com a bacteriúria recorrente (diferente espécie bacteriana é isolada ou a mesma espécie é isolada, após documentada cultura negativa pós-tratamento).<sup>10</sup> Para mulheres com BA persistente e/ou recorrente, recomenda-se a profilaxia antibiótica (terapia supressiva) durante toda a gestação.<sup>10</sup> Nesses casos, uroculturas devem ser repetidas durante a gestação. Caso ocorra cultura positiva, novo ciclo de tratamento deve ser realizado, conforme padrão de suscetibilidade.

### Cistites

A confirmação microbiológica deve ser feita com cultura de urina, mas o tratamento empírico deve ser iniciado imediatamente. Existe uma grande variabilidade nos padrões de resistência bacteriana de patógenos urinários aos antibióticos. Apesar disso, alguns padrões de resistência podem ser estabelecidos, o que ajuda a orientar a terapêutica. Estudo realizado entre 2003 e 2006, envolvendo países da Europa e o Brasil, encontrou que, entre mulheres não gestantes com queixas de cistite, 75% delas apresentavam urocultura positiva e, dessas, em torno de 76% eram cepas de *E. coli*, seguidas de *Enterococcus faecalis* (4%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) e *Proteus mirabilis* (3,5%). Os padrões de sensibilidade de *E. coli* foram maiores para fosfomicina, pivmecilinam e nitrofurantoína, todos acima de 95%.<sup>37</sup> A terapêutica imediata com nitrofurantoína ou fosfomicina mostrou-se efetiva em mulheres não grávidas.<sup>24</sup> As cefalosporinas de primeira geração também podem ser utilizadas, porém com maior resistência

microbiana. A maior taxa de resistência de bactérias a antibióticos geralmente é observada com a ampicilina (45%).<sup>37</sup> No pronto atendimento do Hospital da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, SP, em 2013, foram analisadas 166 uroculturas positivas em gestantes. Foram encontrados os seguintes patógenos: *E. coli* em 54%, *K. pneumoniae* em 5%, *Proteus* spp em 5%, *S. marcescens* em 6% e *S. agalactiae* em 3%. A suscetibilidade das enterobactérias aos antibióticos foi: amicacina 100%, gentamicina 94%, ciprofloxacina 92%, ampicilina 39,8%, cefalexina 73%, ceftriaxona 93,5%, sulfametoxazol-trimetoprima 64,9% e nitrofurantoína 88%.<sup>38</sup> Esses achados demonstram a alta resistência de bactérias causadoras de BA e ITU em relação à ampicilina, que só deve ser utilizada se o antibiograma indicar sua utilidade, sendo contraindicada na terapêutica empírica. A seguir, segue uma recomendação para abordagem terapêutica dos quadros sintomáticos de ITU na gestação, lembrando que nem todo antibiótico recomendável fora da gestação poderá ser utilizado na gravidez, em razão dos riscos para embrião e feto (Figura 1). Informações sobre toxicidade de antibióticos na gestação devem ser avaliadas com o devido cuidado, pois os dados existentes são limitados em humanos.<sup>16</sup>

Para mulheres sob risco de infecção por cepas produtoras de ESBL, nitrofurantoína e fosfomicina são boas opções.<sup>10</sup>

É importante assegurar-se de que a paciente utilize o tratamento de forma adequada e recomendar a ingestão de grande quantidade de líquidos. A duração do tratamento para cistite aguda na gestação é incerta. Esquemas de 3 a 7 dias são melhores que esquemas de menor duração. A exceção é com o uso da fosfomicina,<sup>10</sup> que é realizado em dose única. Concluído o tratamento, urocultura de controle deve ser realizada, em torno de 1 semana após o tratamento. Há recomendação de repetir urocultura mensalmente nesses casos, em virtude do risco de bacteriúria recorrente.<sup>10</sup> Se a gestante tiver cistite recorrente na gestação, terapia supressiva está indicada. Antibiótico para su-

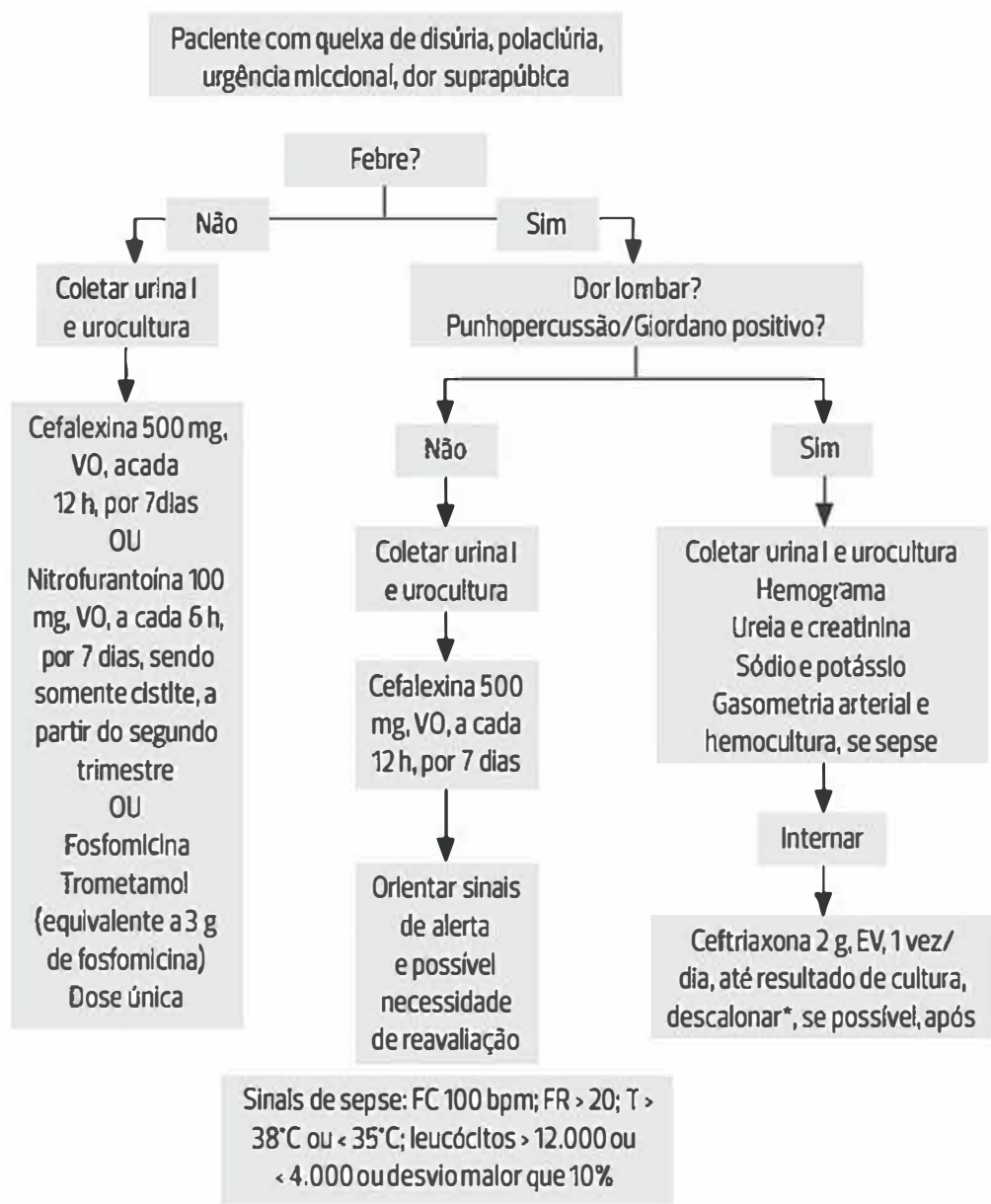


FIGURA 1 Infecção do trato urinário.

Fonte: modificado de Gupta et al., 2011.<sup>5</sup>

VO: via oral; EV: endovenoso; FC: frequência cardíaca; T: temperatura.

\* Ajuste para um antibiótico com menor espectro, confirmados os resultados de cultura.

pressão de novo episódio pode ser considerado após uma cultura negativa, colhida 1 a 2 semanas após o tratamento.

Profilaxia pós-coito pode ser utilizada quando se associam os episódios de cistite às relações sexuais.<sup>10</sup> Em situações de anomalias de trato urinário, diabetes e anemia falciforme, a profilaxia está indicada desde o tratamento do primeiro episódio.<sup>10</sup>

### Pielonefrite

As pielonefrites são quadros infecciosos que devem ser considerados de gravidade na gestação, com potencial para várias complicações, devendo ser diagnosticados e tratados com rapidez e de forma adequada. A forma de tratamento deve ser segura para a mãe e para a criança, lembrando que praticamente todos os antimicrobianos cruzam a barreira placentária (Tabela 1). O tratamento começa por via parenteral, podendo fazer a transição para a via oral posteriormente. Na transição do tratamento da via parenteral para a via oral não é obrigatório que seja utilizado o mesmo antibiótico, bastando que a bactéria seja sensível ao agente que vai ser utilizado pela via oral.<sup>2</sup>

Bacteremia pode ocorrer em mais de 20% das pacientes, com incidência maior em casos de febre > 39,4°C e taquicardia.<sup>14</sup> Pacientes que aparentam quadros sépticos devem ter hemoculturas colhidas antes de iniciar o antibiótico para tratamento. Pacientes com diagnóstico de pielonefrite devem ser internadas, ficar sob forte vigilância para sepse, choque séptico e trabalho de parto prematuro, e receber antibioticoterapia intravenosa empírica até a obtenção do resultado das culturas.<sup>14</sup> A orientação para a antibioticoterapia empírica depende de padrões de resistência observados em cada região. Em geral, quando há resistência instalada > 20%, o antibiótico não é recomendado de forma empírica.<sup>5</sup> Geralmente, a resposta é boa e rápida ao tratamento. Entretanto, se após 48 a 72 horas não houver resposta, há necessidade de

rever o esquema terapêutico e avaliar outras possibilidades, como uropatia obstrutiva, abscesso renal ou perirrenal e outras condições descritas no diagnóstico diferencial. Após ficar afebril por 24 a 48 horas, pode haver transição para antibioticoterapia via oral, completando até 10 dias de tratamento total.<sup>14</sup> Após a alta, as pacientes devem continuar com controle de cultura de urina mensais. Antibioticoprofilaxia está recomendada nesses casos.<sup>14</sup>

Existem dados limitados para avaliar a superioridade de um esquema antibiótico sobre outro em termos de eficácia, aceitabilidade do paciente e segurança para o feto, nos casos de pielonefrite. Os padrões de sensibilidade microbiológica nem sempre acompanharão a sensibilidade clínica, ou seja, às vezes a paciente melhora sem que exista uma comprovação microbiológica de sensibilidade ao antibiótico. Novamente, o padrão de resistência aos antimicrobianos na comunidade é um importante fator a considerar na escolha do antibiótico.<sup>16</sup>

**TABELA 1** Regimes de administração de antibióticos para o tratamento de pielonefrite para uso na gravidez

Medicamento	Dosagem (IV)	Frequência	Classificação FDA
Amoxicilina/clavulanato	1 g	A cada 8 h	B
Amoxicilina/sulbactam	3 g (2+1)	A cada 6 h	B
Cefazolina	1 a 2 g	A cada 6 ou 8 h	B
Ceftriaxona	1 a 2 g	1× ao dia	B
Cefuroxíma	0,75 a 1,5 g	A cada 8 h	B
Cefotaxíma	1 a 2 g	A cada 8 ou 12 h	B
Cefepíma	1 g	A cada 12 h	B
Cefotetam	2 g	A cada 12 h	B

IV: intravenosa; FDA: Food and Drug Administration.

Fonte: modificada de Jolley e Wing, 2010.<sup>16</sup>

Derivados da penicilina e cefalosporinas apresentam bom nível renal e na urina de forma rápida, com bom espectro de atividade para os patógenos urinários mais comuns.<sup>16</sup> Nitrofurantoína e fosfomicina não são indicados para o tratamento da pielonefrite porque não atingem bom nível tecidual.<sup>10</sup>

A gentamicina, apesar de ser um bom antibiótico para tratamento de infecções urinárias fora da gravidez, deve ser evitada por causa do risco de ototoxicidade para o feto. Existe, também, a possibilidade de a paciente apresentar insuficiência renal, o que implica ajuste na dose do aminoglicosídeo, se essa for a opção terapêutica.

Fluoroquinolonas também devem ser evitadas durante a gestação enquanto não se tem maior segurança de uso.<sup>10</sup>

No caso de isolamento de agente microbiano ESBL, um carbapeném (meropeném ou ertapeném) é uma escolha apropriada.

A terapêutica antimicrobiana intravenosa deve continuar até a paciente estar afebril por 48 horas e os sintomas terem melhorado. A partir daí a paciente pode receber antibióticos por via oral por 10 a 14 dias.<sup>16</sup> A duração apropriada da antibioticoterapia em casos de pielonefrite não tem sido estudada adequadamente. Se a febre persistir por mais de 24 a 48 horas após antibioticoterapia IV, repetir cultura de urina e realizar ultrassonografia para avaliar outras alterações.<sup>10</sup> Se não houver resposta adequada ao tratamento após 48 horas, deve-se aventar a possibilidade de resistência bacteriana, cálculo renal, anormalidades anatômicas, abscesso renal ou perirrenal, podendo, então, haver necessidade de um aminoglicosídeo ou outro antibiótico.<sup>16</sup>

Concluído o tratamento, como em todos os casos de infecção urinária tratada, deve ser colhida cultura de urina para confirmar o resultado do tratamento. Recomenda-se que, terminado o tratamento inicial, a paciente seja submetida a profilaxia para evitar recorrência.<sup>10</sup>



Como existe a possibilidade de a paciente apresentar contrações uterinas nos casos de pielonefrite, é importante avaliar se se trata mesmo de trabalho de parto prematuro em gestação pré-termo, para indicar adequadamente o tratamento. Deve-se lembrar de que o uso de alguns tocolíticos, associados à hidratação materna, pode agravar a endotoxemia e predispor ao edema pulmonar.<sup>16</sup>

### **Prognóstico**

O efeito da BA não tratada causando aumento do risco de pielonefrite é bem estabelecido. Em casos de cistites e pielonefrites tratadas adequadamente e no momento correto, o prognóstico materno e fetal geralmente é bom, mas poderão advir complicações graves se isso não ocorrer.<sup>16</sup>

Existem relatos apontando para o risco do uso de antibióticos na gestação. Esses riscos envolvem problemas imediatos com aumento do risco para sepse neonatal por bactérias resistentes e no médio e longo prazo, podendo associar-se a distúrbios pulmonares e neurológicos. São relatos esparsos, mas que trazem preocupação. Portanto, sempre é prudente avaliar a necessidade real do antibiótico na gestação, para evitar o uso excessivo. A dificuldade de avaliar essa associação decorre do fato de que muitos fatores podem estar envolvidos no resultado final.<sup>39</sup>

### **Prevenção**

Em virtude da alta prevalência de colonização/infecção urinária na gestação, recomenda-se o rastreamento para todas as gestantes. Discutem-se momentos e periodicidade desse rastreamento. Como já apontado, a primeira coleta deve ocorrer na primeira consulta. Idealmente deve ser feita entre 12 e 16 semanas.<sup>1</sup> Em estudos de custo-benefício, a realização de cultura como método de triagem é vantajosa, por causa do potencial de evitar complicações.<sup>40</sup> Em

muitos serviços, incluindo o ambulatório de pré-natal da Unicamp, repete-se a cultura entre 28 e 32 semanas. O tratamento apropriado para os casos positivos permite uma redução significativa de infecções no transcorrer da gestação.<sup>1</sup>

A recorrência das infecções pode ser reduzida com adequada vigilância pós-tratamento e uso de terapia supressiva.<sup>16</sup> Dentre os antibióticos recomendados, os mais citados são a nitrofurantoína 100 mg ou a cefalexina 250 a 500 mg, por via oral, tomadas à noite, durante toda a gestação e até 4 a 6 semanas pós-parto.<sup>16</sup> Questões relacionadas com custos do tratamento para prevenção da recorrência *versus* possibilidade de lesão renal permanente devem ser levadas em conta.<sup>16</sup> O uso prolongado de antibióticos como a cefalexina pode predispor a uma candidíase vaginal crônica, devendo ser feita a vigilância dessa intercorrência.<sup>16</sup> Reavaliações mensais ou com maior periodicidade com cultura de urina devem ser feitas em gestantes com terapia supressiva.<sup>16</sup> Nas pacientes que apresentam antecedente de ITU prévio à gestação e que conseguem associar essas infecções, temporalmente, à atividade sexual, deve-se fazer profilaxia com antibiótico após relação sexual (nitrofurantoína ou cefalexina, em dose única).<sup>10</sup>

Vale ressaltar que algumas medidas auxiliam na prevenção de recorrência de ITU: aumento da ingestão de líquidos, não reter urina, urinar sempre antes de deitar ou após relação sexual, evitar banhos de espuma ou aditivos químicos na água do banho.<sup>2</sup>

## Referências bibliográficas

1. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005;32:749-64.
2. Heilberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(1):109-16.
3. Farkash E, Weintraub AY, Serglenko R, Winitzer A, Zlotnik A, Shelner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(1):24-7.

4. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30(2):93-100.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *IDSA Guidelines. Clinical Practice Guidelines* 2011;52:e103-120.
6. Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(1):108-14.
7. Trautner BW. Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. *Nat Rev Urol* 2011;9(2):85-93.
8. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin N Am* 2007;34:35-42.
9. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643-54.
10. Hooton TM, Gupta K, Calderwood SB, Lockwood CJ, Bloom A. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *UpToDate*; 2015.
11. Wagenlehner FME, Wiedner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009;19:368-74.
12. Nicolle LE. A practical approach to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging* 2001;18:243-54.
13. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(1):90-6.
14. Phelan ST. Renal disease in pregnancy ambulatory issues. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(3):829-37.
15. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(219):e1-6.
16. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs* 2010;70(13):1643-55.

17. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012;366:1028-37.
18. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdóttir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007;195(8):1227-34.
19. Rosenberg E, Serglenko R, Abu-Ghanem S, Wiznitzer A, Romanowsky I, Neulander EZ, Sheiner E. Nephrolithiasis during pregnancy: characteristics, complications, and pregnancy outcome. *World J Urol* 2011;29:743-7.
20. Kazemier BM, Schneeberger C, De Miranda E, Van Wassenae A, Bossuyt PM, Vogelvang TE et al. Costs and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012;12:52.
21. Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(1):108-14.
22. Collier CH, Risnes K, Norwitz ER, Bracken MB, Illuz J. Maternal infection in pregnancy and risk of asthma in offspring. *Matern Child Health J* 2013;17:1940-50.
23. Miller JE, Pedersen LH, Streja E, Bech BH, Yeargin-Allsopp M, Braun KVN et al. Maternal infections during pregnancy and cerebral palsy: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013;27:542-52.
24. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting. A review. *JAMA* 2014;312(16):1677-84.
25. Vogel JP, Lee ACC, Souza JP. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey dataset. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014; 14:56.
26. Chen YK, Chen SF, Lin HC, Lin HC. No increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with urinary tract infections: a nationwide population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(7):882-8.
27. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmenman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA* 1993;270:1971-4.
28. Awonuga DO, Fawole AO, Dada-Adegboye HO, Oloja FA, Awonuga OM. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: evaluation of reagent strips in comparison to microbiological culture. *Afr J Med Med Sci* 2011;40:377-83.
29. Thakre SS, Dhakne SS, Thakre SB, Thakre AD, Ughade SM, Kale P. Can the Griess nitrite test and a urinary pus cell count of 5 cells per micro litre of urine in pregnant women be used for the screening or the early detection of urinary tract infections in rural India? *J Clin Diagn Res* 2012;6:1518-22.

30. Wood EG, Dillon HC. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:515-20.
31. Persson K, Bjerre B, Elfstrom L, Polberger S, Forsgren A. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis* 1986;18:525-31.
32. Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch Dis Child* 2009;94:674-80.
33. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-10):1-36.
34. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal Care. NICE Clinical Guideline 62. London: NICE, 2008 (last modified: 2014) 58p.
35. Small FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD000490.
36. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroll G et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol* 2009;113 (2 Pt 1):339-45.
37. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): Implications for empiric therapy. *European Urology* 2008;54:1164-78.
38. Ribeiro-do-Valle CC, Calil R, Nowakowski AV, Levy CE. Quinolona é a única opção? – Patógenos e perfil de resistência em uroculturas de mulheres atendidas em um PA ginecológico universitário. *Anais XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. J Infect Control* 2014;3(4).
39. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009279.
40. Wadland WC, Plante DA. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. A decision-cost analysis. *J Fam Pract* 1989;29(4):233-6.

# 56 Infecção puerperal

MARCELO BURLÁ

ANTONIO RODRIGUES BRAGA NETO

PAULA TROVÃO DE SÁ

## Introdução

A infecção ou febre puerperal é conhecida desde Hipócrates. Desde aquela época até os dias atuais, é uma entidade nosológica temível em virtude da alta mortalidade que provocava, principalmente em países subdesenvolvidos. Coube a Inácio Felipe Semmelweis, em 1847, apontar a causa da febre puerperal: as mãos de médicos e estudantes que, após estudos de dissecação, carregavam às parturientes os detritos cadavéricos em decomposição. A instituição de normas como medidas profiláticas que constavam de lavagem das mãos, limpeza das unhas e uso de água clorada fez baixar significativamente a mortalidade materna e perinatal.<sup>1</sup>

Pasteur (1879) completou o extraordinário ciclo de descobertas com a teoria microbiana; Koch incriminou o estreptococo como principal responsável pela febre puerperal; e Lister, em 1876, chamou a atenção para o "ar contaminado", lançando os fundamentos da antissepsia com o uso da nebulização de ácido fênico, sob cuja ação os partos eram assistidos.<sup>1</sup>

Desenvolvendo os métodos de cultura de Koch, Fränkel, em 1884, encontrou, nos lóquios de puérperas febris, estreptococo semelhante àquele que determina a erisipela. Numerosos autores procuraram identificar os germes dos lóquios de pacientes com febre puerperal, confirmando-lhe a etiologia microbiana.<sup>1</sup>

Atualmente, sabe-se que mais de 5 milhões de grávidas cursam com infecção puerperal a cada ano em todo o mundo, das quais cerca de 62 mil morrem.<sup>2</sup> Nos países desenvolvidos, a incidência de infecção puerperal acomete 0,1 a 0,6 a cada 1.000 partos, sendo responsável por cerca de 2,1% de todas as mortes maternas. Todavia, nos países em desenvolvimento, a morte materna decorrente de infecção puerperal pode chegar a 11,6%.<sup>3</sup>

No Brasil, a infecção puerperal é a terceira causa de mortalidade materna, sendo responsável por 6,3% dos óbitos. Nos últimos anos, todavia, em virtude da melhora da qualidade da assistência à saúde das gestantes, observou-se uma redução de 60,3% das mortes maternas de causa direta determinada pela infecção puerperal.<sup>4</sup>

### **Definição/descrição**

Chama-se infecção puerperal aquela que se origina no aparelho genital, após parto recente. Como, por vezes, é impossível caracterizar a infecção que ocorre após o parto, parece melhor, a muitos, conceituar morbidade febril puerperal: temperatura de, no mínimo, 38°C, durante 2 dias quaisquer, dos primeiros 10 do pós-parto, excluídas as 24 horas iniciais.<sup>1</sup>

Nessas condições, conquanto não sejam da genitália, podem-se incluir a tromboflebite, a infecção urinária, a pulmonar e a das mamas na morbidade puerperal. Cerca de 15% de todas as mulheres com febre puerperal têm apenas ingurgitamento mamário.<sup>1</sup>

### Fatores predisponentes

A operação cesariana, o parto e a amniorrexe prolongados (acima de 12 a 18 horas), com numerosos toques vaginais e o baixo nível socioeconômico são descritos como os fatores predisponentes mais importantes.<sup>1,5,6</sup>

### Etiopatogenia

A cavidade uterina depois do parto e, especificamente, a área remanescente do descolamento placentário constituem zonas com grande potencial para infecção. A atividade contrátil normal do útero, depois da dequitação, e a involução puerperal, além da reação leucocitária e da hemostase trombótica na zona de implantação da placenta, representam os mecanismos de defesa contra a infecção. A parte superior da matriz, no pós-parto, é provavelmente estéril na grande maioria de mulheres sem febre ou outros sinais de infecção. Todavia, sabe-se que a vagina e a cérvix da puérpera contêm grande número de bactérias, algumas de potencial patogênico, e muitos desses microrganismos tornam-se virulentos no decorrer do pós-parto. Em alguma porção do útero, provavelmente na junção cervicoendometrial, cessa a colonização bacteriana e a cavidade torna-se estéril.<sup>1</sup>

A endometrite pós-parto tem fisiopatologia similar à da corioamnionite, envolve os mesmos microrganismos e é frequentemente precedida pela infecção intra-amniótica clínica ou subclínica. Os patógenos anaeróbios desempenham papel relevante na endometrite que se segue à operação cesariana e são isolados em 40 a 60% das culturas colhidas apropriadamente. Mulheres com endometrite após o parto vaginal são candidatas à infecção por patógeno único, sobressaindo-se o *Streptococcus*.<sup>7</sup>



### Quadro clínico

Pela porta de entrada, frequentemente a superfície cruenta na qual se assentaram a placenta, o endométrio desnudo *sensu stricto*, a decídua ou ferida no canal cervicovaginal e na vulva, surge, inicialmente, a infecção local, com penetração de germes. Vencida a barreira leucocitária, ela se alastra, propagando-se ou generalizando-se. Didaticamente, o quadro clínico pode ser subdividido de acordo com a topografia acometida pela infecção.<sup>1</sup>

### Períneo: vulvovaginite e cervicite

As infecções do períneo, as vulvovaginais e as do colo decorrem das inevitáveis soluções de continuidade ali produzidas pela passagem do feto, além das episiotomias. Clinicamente, caracterizam-se pelo aparecimento de dor, rubor, edema e, por vezes, secreção purulenta. A febre é moderada (38,5°C).<sup>8</sup>

### Infecção da episiotomia

A despeito de ser ferida em região contaminada, a infecção da episiotomia não é comum, vigente em menos de 0,5% dos casos. A grande maioria não tem gravidade e raramente é mortal. Essas infecções podem ser classificadas em quatro tipos de acordo com a profundidade e a gravidade do processo inflamatório.<sup>1,9</sup>

1. Infecção simples: limitada à pele e à fáscia superficial adjacente. O local apresenta edema, eritema e, posteriormente, deiscência da zona suturada.
2. Infecção da fáscia superficial: como a fáscia superficial dessa área tem continuidade com as da parede abdominal, região glútea e pernas, o edema e o eritema costumam estender-se, atingindo total ou parcialmente os sítios nomeados.
3. Necrose da fáscia superficial: infecção muito grave, com manifestações cutâneas tardias: há, inicialmente, edema e eritema. A pele adquire, mais

tarde, cor azulada ou castanha, aspecto francamente gangrenoso, com formação de vesículas e bolhas. Sinais tóxicos de septicemia são evidentes em todas as pacientes; o choque pode estar presente. Se não houver tratamento cirúrgico, a mortalidade atinge 100% dos casos; os antibióticos e a cirurgia oportuna reduzem os óbitos para 50%.

4. Mionecrose: atinge os músculos do períneo e na maior parte das vezes é consequente à infecção por *Clostridium perfringens*. A dor é desproporcional aos sinais físicos.

### Endometrite

A endometrite é a infecção puerperal da genitália mais frequente e surge na área de implantação da placenta. Após partos vaginais, incide em 1 a 3% dos casos. Habitualmente, instala-se no quarto ou quinto dia de pós-parto; o aparecimento mais precoce sugere maior virulência. As condições gerais mantêm-se boas a não ser nas formas muito graves.<sup>1</sup>

Clinicamente, a infecção inicia-se pela ascensão da temperatura, que atinge 38,5 a 39°C; os lóquios tornam-se purulentos e com mau cheiro, quando presentes anaeróbios. O exame pélvico demonstra útero amolecido e doloroso, engrandecido no abdome, colo permeável à polpa digital, que, manipulado, deixa escoar secreção purulenta. Em geral, a miometrite acompanha a endometrite, com quadro clínico similar ou mais intenso que o anterior.<sup>7</sup>

A endometrite após parto vaginal geralmente tem prognóstico benigno; poucos casos se complicam por abscesso pélvico, peritonite generalizada e tromboflebite pélvica.

### Parametrite

É a infecção do tecido conjuntivo fibroareolar, parametrial, decorrente, às vezes, de lacerações do colo e da vagina, propagando-se o germe pela via

linfática. O local de eleição é o tecido parametrial laterocervical (unilateral em 70% dos casos), podendo haver, todavia, invasão anterior (paracistite) ou posterior (pararretite), além da incursão ao ligamento largo.

Temperatura elevada que persiste por mais de 10 dias sugere parametrite. Vai gradativamente aumentando e em pouco tempo atinge 39 a 39,5°C, com remissões matutinas. O toque vaginal desperta dor intensa, revelando endurecimento dos paramétrios. Não sendo tratado em tempo, o processo evolui para a supuração e a flutuação, transformando-se em abscesso do paramétrio ou do ligamento largo. O prognóstico, habitualmente, é favorável.<sup>1</sup>

### **Anexite (salpingite e ovarite)**

As anexites são representadas pela infecção e pela inflamação das trompas e dos ovários. São mais frequentes as salpingites do que as ovarites e surgem após abortamentos infectados e partos vaginais prolongados.

Na fase aguda (endossalpingite), as trompas inicialmente se apresentam endurecidas, tumefeitas, com precoce acolamento das fímbrias e obliteração tubária, daí a retenção da exsudação purulenta formando o piossalpinge. A salpingite pode caminhar para a absorção do material com recuperação parcial do órgão, comumente deixando a sequela de obstrução tubária, ou evoluir para a forma subaguda, em que o processo se organiza, formando o tumor inflamatório anexial. A seguir, progride para a cronicidade, podendo deixar como sequela o hidrossalpinge, ou continua a prosperar, de maneira aguda, como nas formas sépticas, atingindo a serosa peritoneal (peritonite). Além disso, a infecção pode alcançar os ovários, desencadeando a ovarite.<sup>1</sup>

Clinicamente, inicia-se com dor abdominal aguda, predominando nas fossas ilíacas, febre alta (39 a 39,5°C) e discreta defesa abdominal. O toque genital revela grande sensibilidade dos anexos. A palpação de tumoração anexial é notada, mais tarde, na evolução da moléstia.<sup>1</sup>

### Peritonite

A pelveperitonite acompanha muitas formas de infecção puerperal localizada: endometriíte, salpingite, parametrite.

Clinicamente, surgem dor intensa e defesa muscular no baixo ventre. Febre alta (40°C), perturbação funcional dos intestinos, com retenção de gases e fezes (íleo paralítico), pulso a 140 bpm e sinal de Blumberg positivo (compressão e descompressão da parede abdominal). O toque desperta intensa dor no fundo de saco vaginal posterior. Quando há coleção purulenta, nota-se abaulamento.

A peritonite generalizada intercorre quando o germe é muito virulento, como no caso do estreptococo beta-hemolítico.<sup>1</sup>

### Tromboflebite pélvica séptica

É, usualmente, o ponto de partida da pioemia (êmbolos sépticos), determinando abscessos renais, pulmonares e de outros órgãos. Não provoca embolia pulmonar maciça mortal. Os agentes infecciosos são geralmente os anaeróbios: peptococos, peptoestreptococos e bacteroides. Cerca de 2/3 das pacientes têm febre e calafrios e, muitas, taquicardia e taquipneia. Mais de 1/5 relatam dor torácica, apresentam tosse e hemoptise. Dois quadros clínicos são distintos:

1. Um menos ostensivo, com febre persistente apesar dos antibióticos; paciente ambulatorial, dor ausente ou mal localizada. Exame pélvico e abdominal: achados mínimos e vagos.<sup>10</sup>
2. O outro refere-se à trombose da veia ovariana, que complica menos de 0,05% dos partos vaginais e até 1 a 2% dos partos cesáreos. É digno de nota verificar que a trombose da veia ovariana pós-parto afeta a veia direita em mais de 90% dos casos, à conta da dextrorrotação fisiológica do útero durante a gravidez, levando à compressão o vaso desse lado. Discute-se, atualmente, a sua etiologia infecciosa. Os sintomas mais comuns

são febre, dor pélvica e massa abdominal palpável. Em grande parte dos casos, a trombose da veia ovariana não é diagnosticada até que a febre da paciente não responsiva aos antibióticos após 48 horas faz suspeitar da afecção. O trombo pode levar a outras complicações, das quais a mais comum é a embolia pulmonar, que pode ocorrer em mais de 10% dos casos. Infarto ovariano, obstrução ureteral e até o óbito da paciente também podem ocorrer. O método hoje de eleição para o diagnóstico da trombose da veia ovariana pós-parto é a tomografia computadorizada (TC) com ou sem contraste. O exame ultrassonográfico traz poucos subsídios; apenas afasta a possibilidade de abscessos pélvicos ou tubo-ovarianos decorrentes da infecção puerperal.<sup>11</sup>

### Choque séptico

O principal responsável é a *Escherichia coli*, raramente os clostrídios e os bacteroides. O prognóstico é grave, embora em pacientes obstétricas a mortalidade seja mais baixa, de cerca de 20 a 25%. Antes do choque ocorre a sepse.<sup>1</sup>

Calafrios, elevação da temperatura a 40°C, taquicardia (120 a 140 bpm) e estado geral mau. A hipertermia torna-se contínua, com poucas oscilações, o que a diferencia dos processos supurativos localizados. Paradoxalmente, o útero pode não estar doloroso nem aumentado de volume, e o corrimento loquial é ausente ou discreto.<sup>12</sup>

Prenunciam o choque séptico, além de calafrios e febre, sudorese, sede, taquicardia, obnubilação mental e hipotensão. Em certos casos, a ausência de hipertermia é a regra.

Na infecção por *Clostridium perfringens*, surgem gangrena gasosa (evidenciada pela crepitação e à radiografia), hemólise intravascular com hemoglobinemia (soro e urina castanho-escuros), icterícia (hiperbilirrubinemia), coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal aguda.<sup>13</sup>

### Diagnóstico

Dentro do quadro clínico, a febre ainda é o melhor sinal para o diagnóstico da infecção puerperal. O laboratório pouco oferece (a leucocitose é comum após o parto); e as culturas têm pouca serventia.

O diagnóstico da tromboflebite pélvica séptica é feito atualmente com a TC ou a ressonância magnética. Ainda assim, em lugares com menos recursos, admite-se a prova terapêutica com o teste da heparina intravenosa para estabelecer o diagnóstico. A ultrassonografia é valiosa para o diagnóstico do abscesso pélvico e tubo-ovariano, este último geralmente presente 1 ou 2 semanas após o parto.<sup>1</sup>

### Tratamento

#### Períneo-vulvovaginite e cervicite

As pequenas lacerações perineais, vaginais e cervicais devem ser suturadas, e as episiotomias merecerão cuidados constantes até sua completa cicatrização. A terapêutica das lacerações infectadas consiste na administração de antibióticos sistêmicos (cefalotina, cefazolina, oxacilina) e antissépticos locais.

Abscessos devem ser abertos e drenados.<sup>1</sup>

A episiotomia infectada merecerá abertura cirúrgica e exploração instrumental, sob anestesia geral, não se dispensando, concomitantemente, antibióticos sistêmicos.<sup>9</sup>

Pacientes com infecção de episiotomia e manifestações tóxicas que não respondam à terapia antibiótica em 24 a 48 horas e mostrem edema e eritema em áreas que ultrapassam a perineal (abdome, coxas e região glútea) devem ser submetidas, obrigatoriamente, à exploração cirúrgica, pois existe a possibilidade de haver necrose da fáscia superficial.

### Endometrite e miometrite

Se a metrite é leve e se desenvolve após a paciente ter tido alta após o parto vaginal, o tratamento com antibiótico oral usualmente é suficiente. Para infecções moderadas e graves, especialmente após o parto cesáreo, o tratamento intravenoso com antibióticos de largo espectro é mandatório. A melhora após 48 a 72 horas ocorre em cerca de 90% das mulheres. A persistência de febre após esse prazo faz pensar em complicações: abscesso de paramétrio, de parede ou pélvico e tromboflebite pélvica séptica.<sup>1</sup>

O esquema antibiótico usual é a clindamicina, na dose de 900 mg, por via intravenosa (IV), cada 8 horas, associada com a gentamicina na dose de 1,5 mg/kg, IV, a cada 8 horas. A combinação ampicilina/sulbactam (2 g de ampicilina + 1 g de sulbactam, a cada 6 horas, IV) constitui-se em excelente opção terapêutica na endometrite puerperal, com eficácia similar à da associação clindamicina com gentamicina e boa tolerabilidade e poucos efeitos adversos. Outras opções são a associação da cefalotina, na dose de 2 g, IV, a cada 6 horas, com o metronidazol, na dose de 500 mg, IV, a cada 8 horas, e a associação da ampicilina (2 g, IV, a cada 6 horas), com a gentamicina e o metronidazol. Um estudo realizado com o ertapenem como monoterapia não se mostrou adequado no tratamento da endometrite puerperal após parto cesáreo. A intervenção na cavidade da matriz infectada só estará indicada na suspeita de retenção de restos ovulares com sangramento anormal e persistente e será feita pela curetagem com antibiótico e ocitócico.<sup>14-17</sup>

A profilaxia antitetânica deve ser feita com antitoxina 10.000 UI, IV, de soro antitetânico (SAT), se a paciente não for adequadamente vacinada. No caso de paciente com teste de sensibilidade positivo ao SAT, a imunoglobulina humana antitetânica deve ser utilizada na dose de 3.000 a 6.000 UI. Se a paciente for imunizada, deve-se fazer dose de reforço da vacina se a última dose tiver sido administrada há mais de 5 anos.<sup>9</sup>

### Parametrite

O tratamento baseia-se no emprego de antimicrobianos, em esquemas similares aos relatados para a endometrite, e anti-inflamatórios. Quando há formação de abscessos, deve-se drená-los pela via vaginal ou abdominal (flegmão do ligamento largo), com mobilização da mecha no 2º ou no 3º dia, e sua retirada somente depois de completamente finalizada a exsudação.<sup>1</sup>

### Anexite

O tratamento é pelos antibióticos. Em raros casos, como há possibilidade de ruptura de piossalpinge, há necessidade de praticar-se a salpingectomia.<sup>1</sup>

### Tromboflebite pélvica séptica

O melhor tratamento para a tromboflebite pélvica séptica, inclusive o da trombose da veia ovariana, consiste no emprego de antimicrobianos (ver anteriormente, endometrite e miometrite) em combinação com o anticoagulante. Inicia-se com a heparina de baixo peso molecular (HBPM), no caso a enoxaparina em dose terapêutica: 1 mg/kg a cada 12 horas ou 1,5 mg/kg a cada 24 horas por injeção subcutânea. Após o curso inicial com a enoxaparina, associa-se o anticoagulante oral, varfarina (10 mg/dia) e depois se suspende a heparina. Nesse período, a relação normalizada internacional (RNI) deve ficar entre 2,0 e 3,0. Muitos autores recomendam continuar os antibióticos por 48 a 72 horas e os anticoagulantes por no mínimo 7 a 10 dias após a resolução da febre. Se o trombo se estender à veia renal ou à veia cava inferior, quando evidenciada pela TC, a varfarina deve continuar por 3 meses. A colocação de filtro na veia cava inferior pode estar indicada em situações de embolização pulmonar, apesar da anticoagulação adequada.<sup>110,11</sup>



### Peritonite

Quando há abscesso no fundo de saco de Douglas, praticam-se a colpotomia e a drenagem. Outros só indicam esse procedimento se a paciente estiver em bom estado geral e com o abdome flácido e ruídos intestinais presentes, optando pela laparotomia nas demais oportunidades. Insiste-se que a mecha seja retirada somente quando, após 2 ou 3 dias, não mais se note a saída de material purulento ou seroso. Se depois desse período de drenagem as melhoras não se acentuarem (queda da temperatura e do pulso, alívio do estado geral), vale suspeitar de generalização do processo, possível formação de lojas purulentas em outras regiões da cavidade abdominal, tromboflebite pélvica séptica ou sepse.<sup>1</sup>

O tratamento da peritonite generalizada há muito se baseia na laparotomia, que permite aspirar o exsudato livre, a fim de reduzir a absorção tóxica. Os focos sépticos devem ser incisados pela via abdominal; a colpotomia é insuficiente, porque lojas purulentas podem surgir até no espaço subdiafragmático. Deixam-se drenos nas fossas ilíacas. Antes de se fechar a cavidade abdominal, é conveniente proceder à lavagem peritoneal com muita parcimônia, utilizando solução fisiológica e colocar ampicilina.<sup>1,14-17</sup>

O tratamento antimicrobiano é feito com a associação da clindamicina com a gentamicina. As opções terapêuticas são a combinação ampicilina/sulbactam e a associação de cefalotina com metronidazol e gentamicina (doses citadas anteriormente) ou de metronidazol com gentamicina.<sup>1,14-17</sup>

Dependendo do estado geral da paciente e da precocidade da laparotomia, pode-se considerar a retirada do útero, quando nele está o foco séptico.<sup>1</sup>

### Choque séptico

A cultura do sangue é exame obrigatório para identificar o germe. Nos casos infectados por *Clostridium*, presentes os sinais ominosos descritos no

quadro clínico, está indicada a histerectomia total com anexectomia bilateral. O tratamento antimicrobiano é similar ao relatado para a peritonite. As transfusões sanguíneas e o tratamento da insuficiência renal aguda são medidas adicionais.<sup>1,2,3</sup>

### Caso clínico

Paciente J.A.L., 35 anos, primigesta, procura a emergência obstétrica com queixa de “perda de líquido”. Durante a anamnese, verifica-se que a paciente estava na 38ª semana de gestação, oriunda de um pré-natal de risco habitual. No exame pélvico, observou-se que o colo estava centralizando, amolecendo, longo, com orifício externo fechado, apresentação alta; demais da evidência amniorrexe.

A paciente foi internada para indução eletiva com misoprostol. Após 36 horas de indução, ela entrou em trabalho de parto. Após 12 horas de trabalho de parto, foi diagnosticado pelo acompanhamento do partograma uma desproporção cefalopélvica, sendo submetida à cesariana, sem intercorrências. A paciente teve alta com seu conceito 48 horas após o parto.

No 5º dia do pós-operatório, a paciente retorna à emergência obstétrica com queixa de febre de 39°C e dores pélvicas. Ao exame, notou-se presença de loquiação purulenta, odor fétido e dor importante à mobilização uterina.

Foi diagnosticado clinicamente caso de infecção puerperal. A paciente foi internada, hidratada (soro fisiológico (SF) 0,9%, 2.000 mL), medicada com analgésico (dipirona 1 g, EV, a cada 6 horas), anti-inflamatório (diclofenaco sódico 50 mg, IM, a cada 12 horas) e antibióticos (clindamicina 900 mg, EV, a cada 8 horas + gentamicina 240 mg, EV, dose única diária diluída em 100 mL de SG 5%). Sinais vitais monitorados a cada 6 horas. Foram solicitados os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, proteína C reativa (PCR), hemocultura, EAS e urocultura com antibiograma.

No D1 de reinternação, a paciente experimentou discreta melhora clínica, com normalização da temperatura. O hemograma revelou anemia (Hg 9 mg/dL), leucocitose ( $19.500/\text{mm}^3$ ), com desvio à esquerda (bastões  $15/\text{mm}^3$ ). EAS normal. Hemocultura e urocultura pendentes. Conduta mantida.

No D2 de reinternação, a paciente voltou a experimentar picos febris de  $37^\circ\text{C}$ , com queda do estado geral. Conduta mantida. Reforçada observação clínica.

No D3 de reinternação, a paciente manteve-se febril na maior parte das aferições, chegando a picos de  $39^\circ\text{C}$ . Foram solicitadas radiografia de tórax (que estava normal) e ultrassonografia abdominopélvica, que mostrava coleção líquida em fundo de saco posterior, medindo cerca de 5 cm em seu maior diâmetro. A dieta da paciente foi zerada, sendo programada uma laparotomia exploratória para inventário da cavidade. A cirurgia ocorreu no meio da tarde de D3, e encontrou-se líquido purulento na pelve, notadamente na escavação retouterina e entre as alças intestinais. Foi realizada ampla limpeza exaustiva da cavidade peritoneal, com SF aquecido. Constatou-se ainda deiscência da histerorrafia, que foi completamente refeita. Após a cirurgia, foi ampliada a cobertura antimicrobiana, acrescentando-se ampicilina 1 g, EV, a cada 6 horas à clindamicina + gentamicina.

Do D4 em diante, a paciente não apresentou mais nenhuma sintomatologia.

No D5, saiu o resultado da hemocultura, positiva para *Streptococcus* sensível a ampicilina. Urocultura apresentava resultados negativos. Após 48 horas sem febre, foi retirada a antibioticoterapia venosa, sendo mantida a ampicilina 1 g, VO, a cada 6 horas, por mais 12 dias.

No D7 de reinternação (D3 pós-laparotomia exploratória), a paciente recebeu alta hospitalar, sendo orientada a manter as medicações prescritas para casa (analgésicos, anti-inflamatórios habituais e ampicilina) e a retornar para ablação dos pontos em 2 semanas. A paciente retornou para retirar

os pontos e fez nova consulta de revisão puerperal com 42 dias pós-parto sem nenhuma outra intercorrência.

### **Considerações finais**

No Brasil, a infecção puerperal ainda é causa importante de morbidade e mortalidade maternas. Deve-se ter cuidado para diminuir os fatores de risco para sua ocorrência. Cuidados devem ser salientados nesse aspecto: antibioticoterapia profilática administrada 30 a 60 minutos antes do início da cirurgia cesárea, por ocasião da indução anestésica; boa técnica de antisepsia e assepsia, exímia técnica cirúrgica, contemplando mínima dissecação tecidual, extração espontânea da placenta, cuidadosa hemostasia com criterioso uso da eletrocoagulação; higiene no pós-operatório (no hospital e após a alta, notadamente).

Diante da suspeita de infecção puerperal, devem-se avaliar os critérios de internação hospitalar e não tardar em estabilizar o quadro clínico e iniciar antibioticoterapia apropriada, após colhido material para cultura e antibiograma. Uma propedêutica laboratorial mínima e racional deve ser solicitada para avaliação imediata da paciente, assim como para servir de parâmetro da evolução da paciente.

A monitoração criteriosa dos sinais vitais é a principal estratégia para atestar a resposta clínica ao tratamento antimicrobiano, principalmente a temperatura axilar. Nos casos em que não há mais febre por, ao menos, 48 horas, o tratamento venoso deve ser trocado para a via oral. Em havendo febre a despeito dos antimicrobianos de primeira escolha (clindamicina + gentamicina), devem-se buscar outros focos infecciosos no útero (restos placentários) ou nas vias urinárias, pelve (abscessos pélvico e tubo-ovariano) e pulmões. Em havendo foco uterino, a curetagem não deve tardar. Nos casos de focos secundários, tratamento específico deve ser instaurado, em especial a drenagem de coleções pélvicas via laparotômica. Após esse tratamento, deve-

-se ampliar o espectro antimicrobiano com o uso de ampicilina. No caso de ainda persistir a febre, deve-se suspeitar de trombose pélvica séptica, diagnosticada por angiotomografia pélvica ou mediante prova terapêutica com HBPM. Ainda renitente a febre, há de suspeitar-se de necrose uterina, residindo ali o foco infeccioso, não restando outra alternativa senão a histerectomia dessa paciente, no afã de manter-se sua vida.

Com essa magnitude, a infecção puerperal deve ser estudada institucionalmente: desde a criação de protocolos específicos para sua prevenção até o conhecimento da microbiota específica e mais prevalente dos casos hospitalares e da comunidade, chegando ao treinamento das equipes para reconhecimento dos casos graves e imediato início do tratamento apropriado. Somente assim consegue-se evitar que esses casos sejam onerados com a morbidade e a mortalidade maternas, tão frequentes ainda no Brasil.

### Referências bibliográficas

1. Montenegro CAB, Braga A, Rezende-Filho J. Infecção puerperal. In: Montenegro CAB, Rezende-Filho J (orgs.). *Rezende obstetria*. 12.ed. v.1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p.1005-11.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezogly AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367(9516):1066-74.
3. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. the Eighth Report of the Confidential Enquiries Into Maternal Deaths In the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118 Suppl 1:1-203.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção em Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Estudo da mortalidade de mulheres de 10 a 49 anos com ênfase em mortalidade materna – Relatório final. Brasília, 2006.
5. Wager GP, Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Chiang WT, et al. Puerperal infectious morbidity: relationship to route of delivery and to antepartum *Chlamydia trachomatis* infection. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:1028-33.

6. Liu S, Lison RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS, et al. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 2007;176(4):455-60.
7. Ledger WJ. Post-partum endomyometritis diagnosis and treatment: a review. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;29:364-73.
8. Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L, Lewis M, Nash M, Sim DA. Cervical *Chlamydia trachomatis* and mycoplasmal infections in pregnancy. *Epidemiology and outcomes. JAMA* 1983;250:1721-27.
9. Infecção puerperal. Rotinas Assistenciais da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Disponível em: [http://www.me.ufrj.br/portal/images/stories/pdfs/obstetrícia/Infecção\\_puerperal.pdf](http://www.me.ufrj.br/portal/images/stories/pdfs/obstetrícia/Infecção_puerperal.pdf). Acessado em: 20 de janeiro de 2015.
10. Basill G, Romano N, Bimbi M, Lorenzetti L, Pietrasanta D, Goletti O. Postpartum ovarian vein thrombosis. *JSLS* 2011;15:268-71.
11. Komlniarek MA, Hibbard JU. Postpartum ovarian vein thrombosis: an update. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:337-42.
12. Castro EO, Figueiredo MR, Bortolotto L, Zugaib M. Sepsis and septic shock during pregnancy: clinical management. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30:631-8.
13. van Dillen J, Zwart J, Schutte J, van Roosmalen J. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:249-54.
14. Brown KR, Williams SF, Apuzzo JJ. Ertapenem compared to combination drug therapy for the treatment of postpartum endometritis after cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(6):743-6.
15. French LM, Small FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD001067.
16. Gall S, Koukol DH. Ampicillin/sulbactam vs. clindamycin/gentamicin in the treatment of postpartum endometritis. *J Reprod Med* 1996;41:575-80.
17. Rivlin ME. Endometritis: treatment & management. Medscape Reference. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/254169-treatment#showall>. Acessado em: 20 de janeiro de 2015.

# 57 Abdome agudo em obstetrícia

MARIA RITA DE SOUZA MESQUITA

## Introdução

O abdome agudo na gravidez é uma entidade rara e de difícil diagnóstico, cuja incidência varia em torno de 1 a cada 500 a 635 gestantes.<sup>1-3</sup> Define-se abdome agudo como um quadro caracterizado por dor abdominal, de origem súbita ou progressiva, de intensidade variável, em geral associado a náuseas, vômitos, parada da eliminação de gases e fezes e distensão abdominal, sendo que esta manifestação ocorre tardiamente.<sup>4</sup>

É importante ressaltar que, durante o ciclo gravídico-puerperal, existem alterações fisiológicas anatômicas e funcionais do trato gastrointestinal e geniturinário que podem mascarar as manifestações e dificultar o diagnóstico das inúmeras doenças que determinam abdome agudo durante a prenhez.

A abordagem da gestante com dor abdominal grave deve ser semelhante à das não grávidas. É necessária a obtenção de história detalhada com tempo de início dos sintomas, duração, intensidade e características da dor e a pesquisa de qualquer fator associado.

No exame físico, os achados são menos proeminentes se comparados aos de uma não grávida com a mesma doença. Sinais peritoneais ficam frequentemente mascarados na gravidez em razão do estiramento da parede abdominal anterior e pelo fato de que a inflamação subjacente pode ficar sem contato direto com o peritônio parietal, e isso exclui a resposta de defesa. O útero pode, também, obstruir e inibir o movimento do omento para a área de inflamação, distorcendo o quadro clínico.

Ressalte-se que, ao analisar uma gestante, o médico deve avaliar dois pacientes ao mesmo tempo, a mãe e o feto. É preciso apurar a presença e a intensidade de contrações uterinas durante o período de avaliação e estabelecer a idade gestacional correta e as condições do conceito para tomar as decisões apropriadas, com base também na vitabilidade e na maturidade fetais. Essas peculiaridades podem, portanto, retardar o diagnóstico e a terapêutica corretos e, com isso, aumentar a morbidade e a mortalidade das pacientes gestantes que desenvolvam abdome agudo e de seus filhos, o que resume a importância do estudo desses quadros em obstetrícia.<sup>5</sup>

### **Classificação do abdome agudo em obstetrícia**

Causas obstétricas:

1. Abortamento.
2. Gravidez ectópica.
3. Neoplasia trofoblástica gestacional.
4. Rotura uterina.
5. Infecção puerperal.

Causas ginecológicas:

1. Tumor de ovário complicado.
2. Leiomioma uterino.



Causas extratocoginecológicas:

1. Apendicite aguda.
2. Úlcera gastroduodenal perfurada.
3. Oclusão intestinal.
4. Colecistite aguda.
5. Pancreatite aguda.
6. Rotura de fígado.
7. Litíase renal.

### **Causas obstétricas**

#### **Abortamento**

O quadro de abortamento pode determinar abdome agudo quando, ao se proceder o esvaziamento do útero por meio de curetagem, ocorrer perfuração uterina. Outra possibilidade seria a infecção pós-abortamento, que pode acontecer diante de restos embrionários abandonados intraútero após a curetagem ou pelo uso de material contaminado, principalmente na prática do abortamento ilegal. A infecção pós-abortamento pode se disseminar a partir do útero para a pelve e posteriormente para toda a cavidade abdominal, levando ao quadro clínico específico dessa entidade. O diagnóstico da perfuração estabelece-se no momento de sua ocorrência, por falta de resistência ao instrumento cirúrgico (histerômetro, vela dilatadora, pinça de Winter ou cureta). A prevalência de perfuração na curetagem uterina é bastante variável, dependendo da habilidade do médico e da posição uterina, sendo mais frequente nos úteros retrovertidos. Nas perfurações simples e pequenas, quase sempre decorrentes da vela dilatadora estreita ou do histerômetro, geralmente é suficiente a conduta de observação da evolução com o uso de ocitócitos para estimular a contração do útero. Entretanto, a laparotomia é necessária ao se suspeitar de lesão intestinal, de bexiga ou se houver evi-

dência de hemorragia intra-abdominal. Algumas vezes, a perfuração uterina e de órgãos vizinhos não é percebida, e quadros graves de peritonite podem se instalar, tornando necessária a laparotomia exploradora.

O diagnóstico de aborto infectado deve ser pensado sempre que for acompanhado de febre e de sinais de miometrite, parametrite, peritonite pélvica ou generalizada. Em geral, a anamnese revela intervenção cirúrgica prévia ou a intenção de provocar abortamento, e, nesses casos, deve-se ter em mente a possibilidade de ter havido perfuração uterina não diagnosticada e de material estranho na cavidade. O quadro clínico é de febre, taquicardia, dor abdominal baixa acompanhada de distensão abdominal e saída de conteúdo vaginal purulento. O quadro abdominal é característico de abdome agudo, e, ao exame de toque, o colo apresenta-se dilatado, com saída de material intrauterino, às vezes com odor fétido, e doloroso à mobilização. O diagnóstico por imagem vai se basear na ultrassonografia (US) pélvica endovaginal e na radiografia.

O tratamento do quadro infeccioso requer a manutenção das condições hemodinâmicas, o uso de antibióticos de amplo espectro e a remoção do conteúdo uterino por meio de métodos aspirativos. Laparotomia com histerectomia total deve ser indicada se o útero apresentar lacerações ou áreas de necrose, além da drenagem de abscessos intracavitários localizados, quando necessário.

### Gravidez ectópica

Consiste na implantação e no desenvolvimento do ovo fora da grande cavidade uterina. A localização mais frequente é a tubária (90 a 95% dos casos) e pode ainda ocorrer no ovário, na porção intersticial da tuba, no colo, na cicatriz de cesárea e na cavidade abdominal. Sua incidência chega a 1 em cada 80 a 100 gestações, além de ser uma das principais causas de morte materna no primeiro trimestre.<sup>6,7</sup>

### Gravidez tubária

Na evolução da gravidez tubária, pode haver complicações que determinem abdome agudo, como o aborto e a rotura tubária, por sangramento no interior da cavidade abdominal. O quadro clínico mais comum constitui-se de dor abdominal baixa, de leve intensidade, sangramento vaginal irregular e tempo de amenorreia entre 5 e 9 semanas. O hemoperitônio generaliza a dor para todo o abdome, surgindo náuseas e vômitos, havendo o aparecimento de dor escapular (sinal de Laffont). No exame físico geral, podem ser encontrados sinais de hipovolemia: palidez cutânea, mucosa, hipotensão arterial e taquicardia. À palpação, evidenciam-se reação peritoneal, descompressão brusca dolorosa e diminuição dos ruídos hidroaéreos intestinais. Ao exame tocoginecológico, a paciente relata dor ao toque do fundo de saco de Douglas (grito de Douglas ou sinal de Proust). O útero apresenta-se ligeiramente aumentado e amolecido. Somente em metade dos casos o toque identifica massa anexial.

Embora menos frequente na atualidade, por melhoria dos exames subsidiários, em alguns casos duvidosos pode ser indicada a punção em fundo de saco posterior, que confirma a presença de hemoperitônio mediante o encontro de sangue não coagulável, porém com a presença de microcoágulos. O principal marcador laboratorial dessa afecção é a dosagem da fração beta do hormônio gonadotrófico coriônico (beta hCG) quantitativo. Os títulos de beta hCG tendem a ser menores que nas gestações tópicas com a mesma idade gestacional e não apresentam aumento adequado ao acompanhamento seriado (duplicação do título em 48 horas).

O diagnóstico por imagem fundamenta-se na US vaginal e abdominal. A detecção de valores entre 1.500 a 2.000 mUI/mL de beta hCG implicam visualização de gravidez intrauterina. Nos casos com quadro de abdome agudo hemorrágico, a conduta clínica visa à manutenção das condições hemodinâmicas. O tratamento cirúrgico radical (salpingectomia) é o indicado nos

casos em que houver complicação e pode ser realizado por laparotomia ou laparoscopia.<sup>8</sup> A cirurgia proposta será a salpingectomia total. Nos casos de abortamento tubário distal em evolução, em que se deseja manter a capacidade reprodutiva, excepcionalmente se pode indicar a ordenha tubária. Quanto ao prognóstico materno, a ênfase no tratamento é de conseguir preservar o futuro reprodutivo das pacientes por meio de diagnóstico precoce da ectópica íntegra e de tratamento medicamentoso.

#### Gravidez ovariana

A gravidez ovariana é pouco frequente, 1 a cada 10.000 gestações ectópicas. Habitualmente, apresenta rotura precoce. A história, o exame físico, os dados laboratoriais e o exame ultrassonográfico não são capazes de diferenciá-la da gestação tubária. Uma vez rota, com quadro de abdome agudo hemorrágico, impõe-se o tratamento cirúrgico com a realização de ooforectomia parcial ou total, dependendo das condições locais.

#### Gravidez abdominal

A gravidez abdominal pode ser primária ou secundária decorrente de gestação inicialmente tubária ou ovariana. Representa 1,5% das ectópicas. Dado que as condições para o desenvolvimento da gravidez são inadequadas, na maioria das vezes, o concepto morre e há reabsorção simples, supuração ou mumificação. Quando evolui, a placenta desenvolve-se em qualquer porção ou órgão da cavidade abdominal. Nesses casos, é comum o aparecimento de sintomas digestivos de suboclusão e excessiva dor abdominal aos movimentos fetais. Ao exame físico, observa-se superficialidade do feto à palpação e à ausculta dos batimentos cardíacos fetais. Ao toque, identifica-se útero de menor volume que o esperado para a idade gestacional e rechaçado. O diagnóstico por imagem pode utilizar a US, a radiografia simples de abdome e,

mais raramente, a histerossalpingografia. Na gestação abdominal complicada, pode-se ter quadro de abdome agudo oclusivo em que a conduta será laparotomia, extração fetal e lise de bridas. O tratamento a ser dado à placenta que não dequita espontaneamente depende de sua localização: caso ela seja muito favorável, indica-se sua remoção; nos outros casos, a regra é deixar a placenta para evitar hemorragias maciças, embora essa conduta possa se acompanhar de complicações como infecção, formação de abscessos e de bridas. Nos casos complicados por hemorragia decorrente de invasão trofoblástica em área inadequada, restará à laparotomia tentar coibir o sangramento do local.

### Neoplasia trofoblástica gestacional

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pode ocasionar quadro de abdome agudo nas seguintes situações:

- a. rotura de cistos tecaluteínicos, cuja ocorrência acontece em cerca de 25 a 50% das gestações molares, resultantes da hiperestimulação dos anexos pelo hCG em excesso. Pode determinar quadros de abdome agudo, em casos de rotura, torção ou hemorragia. Nessas ocasiões, além da sintomatologia própria da doença, a paciente vai relatar dor e sensibilidade abdominal. Ao exame, haverá rigidez da parede abdominal e, ao toque, dor intensa à palpação da área tumoral. Se houver hemorragia para a cavidade abdominal, o quadro de dor irá se espalhar por todo o abdome. O diagnóstico por imagem baseia-se no exame ultrassonográfico. A indicação será a laparotomia exploradora, mas, tendo em vista a regressão espontânea desses tumores diante de um nível menor de hCG, a ooforectomia jamais deve ser realizada a menos que o ovário tenha sofrido infarto extenso;
- b. NTG maligna com perfuração uterina. Algumas vezes, a NTG pode determinar invasão e perfuração uterina, promovendo sangramento para

dentro da cavidade abdominal e, assim, constitui-se o quadro de abdome agudo. Da mesma forma, a invasão de vasos pode determinar dor abdominal decorrente da necrose do tumor. Nesses casos, o quadro clínico incluirá dor e rigidez abdominais típicas da perfuração de víscera e presença de sangue em cavidade. A conduta será laparotomia e histerectomia, além de eventual intervenção sobre órgãos vizinhos comprometidos.

### **Rotura uterina**

Caracteriza-se pela abertura da parede miometrial com comunicação entre a cavidade uterina e a peritoneal, geralmente associada a sangramento volumoso das bordas da lesão, definindo a presença de acidente hemorrágico. Pode ocorrer durante o trabalho de parto, sendo mais frequente na presença de cicatriz uterina prévia ou na indução do trabalho de parto ou, ainda, se ele for muito longo. Em raras vezes, decorre de traumas por acidente de trânsito, traumas contusos e ferimentos por arma branca ou de fogo, durante a gravidez. O quadro clínico mostrará a parada das contrações uterinas, o aparecimento de duas massas distintas no abdome (feto e corpo uterino), o desaparecimento dos batimentos cardíacos fetais, sinais de hipovolemia materna e quadro de dor abdominal pela presença de sangue, líquido e feto na cavidade, o que vai constituir o quadro de abdome agudo. O diagnóstico é clínico, e a US abdominal pode mostrar a saída do concepto para dentro da cavidade abdominal. O tratamento eficaz é a laparotomia, sendo que, muitas vezes, faz-se necessária a realização de histerectomia total ou subtotal.<sup>9</sup>

### **Infecção puerperal**

É classicamente definida como a infecção que se origina no aparelho genital após o parto recente.<sup>8</sup> Ocorre em 1 a 8% das puérperas e tem como fatores predisponentes anteparto a rotura prematura das membranas, a anemia materna,

a desnutrição, o estado socioeconômico desfavorecido, as vulvovaginites e a presença de doenças clínicas maternas debilitantes. Entre os fatores predisponentes intraparto, os principais são trabalho de parto prolongado, tempo de rotura das membranas superior a 12 horas, número excessivo de toques vaginais, perda sanguínea grande e operação cesariana. As formas de infecção são endometrite, salpingite ou salpingo-oorite e peritonite generalizada, as quais determinam quadros de abdome agudo inflamatório, caracterizados por dor abdominal, febre, resistência ao toque da região anexial, mobilização dolorosa do colo uterino e dor ao toque do fundo de saco de Douglas. O diagnóstico é fundamentalmente clínico, e o laboratorial demonstrando alteração hematológica compatível com quadro infeccioso, além de exames radiológicos como US, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

O tratamento clínico baseia-se na manutenção das condições hemodinâmicas e no uso de antibióticos. O tratamento cirúrgico dos quadros de abdome agudo inflamatório por infecção puerperal baseia-se na laparotomia, na drenagem das lojas e na eventual histerectomia nos quadros de necrose uterina.<sup>10</sup>

## **Causas ginecológicas**

### **Tumor de ovário complicado**

É a segunda causa de abdome agudo na gestação, após apendicite aguda, e sua incidência, segundo Veiga e Mendanha, varia entre 1/640 e 1/1.300 partos.<sup>11</sup> Qualquer tipo de tumor de ovário pode complicar a gravidez e provocar abdome agudo. O tumor ovariano mais frequente na gestação é o teratoma cístico. Durante a gravidez, pode-se observar abdome agudo relacionado a tumor de ovário nas seguintes situações:

- a. torção do tumor de ovário: acontece em 10 a 15% dos tumores de ovário associados à gestação. O quadro clínico inicia-se com dor repentina no andar inferior do abdome, náuseas, vômitos e, às vezes, sinais de choque.

O abdome fica rígido, doloroso e com agravamento da dor à descompressão. Na torção incompleta, o quadro pode não ser tão declarado, mas quase sempre há sinais de irritação peritoneal, distensão abdominal e dor. O diagnóstico da presença do tumor pode ser feito por US ou ressonância magnética, e o da torção deve ser clínico, eventualmente auxiliado por Doppler colorido. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com gestação ectópica rota, obstrução intestinal, complicação de leiomioma uterino. A conduta será laparoscopia ou laparotomia para ressecção do tumor que sofreu torção;

- b. tumor de ovário como fator obstrutivo ao parto: representado por tumores que são pequenos no primeiro trimestre, aumentam de volume durante a gravidez, localizam-se no fundo de saco posterior e, no momento do parto, funcionam como obstrução ao trajeto da parturição. O útero sob pressão por muito tempo pode romper-se, e o trauma do trabalho de parto pode determinar no tumor hemorragia intratumoral seguida de necrose e infecção e rotura se o tumor for cístico. As complicações sofridas pelo tumor podem causar hemorragia intra-abdominal, peritonite química ou disseminação de neoplasia maligna, se o tumor tiver essa característica histológica. O quadro clínico inicial é de dor em cólica persistente no trabalho de parto sem que haja descida da apresentação, seguido de sinais peritoneais. O diagnóstico por imagem pode ser revelado por US, tomografia e ressonância. A conduta será laparotomia para a realização da cesárea seguida da ressecção do tumor;
- c. perfuração do tumor de ovário e tumor de ovário hemorrágico: ambas as complicações são mais frequentes nos tumores císticos de grande volume, que estiverem sob grande pressão. O quadro clínico e o diagnóstico são semelhantes aos encontrados na torção.



### **Mioma uterino**

Leiomiomas uterinos são achados comuns no útero grávido, ocorrendo em 0,5 a 5% das gestantes. São mais frequentes nas mulheres com mais de 30 anos. O quadro de abdome agudo acontece nos leiomiomas mais volumosos que sofrem degeneração vermelha e nos pediculados que podem apresentar torção. Geralmente, a degeneração vermelha ocorre no segundo e no terceiro trimestres. Caracteriza-se por dor local, leucocitose e sinais de irritação peritoneal. Geralmente, o tratamento clínico é com repouso e analgésicos, e a remissão do quadro se dá em 4 a 7 dias. Algumas vezes, pode acontecer infarto grave, necrose ou infecção secundária, o que indicará a laparotomia. Nos casos de leiomioma subseroso pediculado que sofra torção, o tratamento é cirúrgico. O diagnóstico clínico fica facilitado pelo conhecimento prévio à gravidez, ou no início dela, da presença do mioma e se é ou não pediculado. O diagnóstico por imagem vai se basear em US com Doppler colorido, tomografia e ressonância magnética. Tanto na degeneração como na torção de pedículo, deve-se tentar inicialmente a miomectomia e, na impossibilidade desse procedimento, realizar a histerectomia.

### **Causas extratocoginecológicas**

#### **Apendicite aguda**

É a principal complicação abdominal extrauterina durante a gravidez, cuja incidência é de 1:1.000, variando de 1:500 a 1:3.000 gestações.<sup>12</sup> A gravidez torna o diagnóstico da apendicite mais difícil, pois a anorexia, a náusea e os vômitos que acompanham a gravidez normal são sintomas usuais da apendicite aguda. Além disso, conforme o útero aumenta com o desenvolver da gravidez, desloca o apêndice para cima e para o lado direito, desviando o local da dor e sensibilidade do local habitual. No primeiro trimestre, a dor ocorre no quadrante inferior direito em 90% dos casos. No segundo trimestre, ocorre

em 75% dos casos, e, no terceiro trimestre, em apenas 37%, sendo a dor mais frequente no quadrante superior ou difusa.

Ao exame físico, observam-se taquicardia e hipertermia com dor em geral localizada e persistente. Leucocitose com desvio à esquerda é significativa, e o exame de urina é importante para o diagnóstico diferencial. A presença do útero gravídico pode dificultar o diagnóstico ultrassonográfico. Na suspeita de apendicite aguda na gravidez, a exploração cirúrgica deverá ser imediata, pois o erro diagnóstico com apendicectomia não necessária parece causar menos morbidade e mortalidade que a cirurgia realizada com peritonite generalizada. No primeiro trimestre da gravidez, a intervenção laparoscópica é possível, mas, quando o útero estiver volumoso, a intervenção necessária será a laparotomia. O manejo cuidadoso e o deslocamento discreto do útero são medidas a serem adotadas durante a cirurgia. O aumento da morbidade e da mortalidade materna é quase sempre relacionado ao retardo na indicação da cirurgia.

### Úlcera gastroduodenal perfurada

A úlcera péptica perfurativa pode, em raras situações, ocasionar abdome agudo na gravidez, pois a secreção gástrica fica bastante diminuída, com melhora da sintomatologia habitual. O quadro clínico pode ser típico ou mascarado pela gestação, e o exame físico mostra abdome rígido, com diminuição ou ausência de ruídos hidroaéreos (RHA). O diagnóstico diferencial é feito com DPP e pancreatite aguda. A úlcera péptica perfurada é uma condição abdominal grave, sendo que o tratamento será a laparotomia exploradora para o tratamento da úlcera perfurada e a conduta obstétrica dependerá da idade gestacional.

### Oclusão intestinal

É a terceira causa mais prevalente de abdome agudo na gravidez, com incidência que varia de 1:1.500 a 16.000 gestações.<sup>13</sup> É uma complicação rara, mas

grave, com mortalidade materna e fetal significativa.<sup>13</sup> A causa mais frequente da obstrução são as aderências decorrentes de cirurgias prévias, incluindo cesárea e, mais recentemente, na atualidade, as cirurgias bariátricas. A obstrução intestinal geralmente resulta da pressão do útero aumentado sobre aderências intestinais. Existem três momentos da gravidez em que a obstrução intestinal costuma acontecer com maior frequência: quando o útero sai da pequena bacia, no final da gestação, com a descida da apresentação fetal e no pós-parto imediato, quando existe mudança rápida do tamanho do útero. As gestantes apresentam náusea e vômito, dor e rigidez abdominal e RHA anormais. O tratamento é o mesmo que das pacientes não grávidas, tendo-se maior preocupação com a oxigenação, a reposição volêmica e a correção dos distúrbios hidreletrolíticos. A conduta cirúrgica dependerá dos achados intraoperatórios.

Existe ainda a necessidade de referência à pseudo-obstrução do cólon (síndrome de Ogilvie) causada por íleo adinâmico, rara, observada particularmente pós-cesárea, caracterizado por achados físicos e radiológicos semelhantes aos de uma obstrução intestinal mecânica baixa, mas sem causa orgânica. A síndrome é caracterizada por distensão abdominal maciça com dilatação do ceco, que pode assumir proporção tão grande que determine a rotura da alça. A etiopatogenia é desconhecida, e o tratamento inicial é conservador, com tentativa de descompressão por sonda nasogástrica e retal, além de cuidados de hidratação, correção dos distúrbios metabólicos e uso de neostigmina EV ou por meio de colonoscopia. A intervenção fica reservada para os casos que não respondem à terapêutica clínica realizada por 48 a 72 horas ou que apresentem dilatação exagerada do ceco.<sup>13</sup>

### Colecistite e litíase biliar

A colecistite aguda é a segunda causa não obstétrica que requer abordagem cirúrgica na gestação, sendo a colelitíase responsável por 90% dos casos. Ape-

sar disso, a grande maioria das gestantes com coledocolitíase apresenta-se assintomática em decorrência das modificações hormonais fisiológicas que causam aumento do volume da vesícula, lentidão do esvaziamento e maior volume residual de bile, apesar de determinar maior risco de formação de cálculo por aumentar a secreção biliar de colesterol. Os cálculos biliares podem ser causa de cólica biliar e colecistite quando obstruírem o ducto cístico e houver infecção bacteriana. A obstrução do colédoco determina icterícia, colangite e pancreatite. A cólica biliar é dor visceral que costuma durar 2 a 3 horas, por obstrução passageira do ducto cístico, ocorre geralmente 1 a 2 horas após refeição e localiza-se no epigástrio ou no quadrante superior direito. A obstrução do cístico complicado por infecção bacteriana caracteriza o quadro de colecistite aguda e compreende dor, anorexia, náusea, vômito, febre baixa e leucocitose. O achado de cálculo biliar assintomático em US durante a gravidez é frequente, variando de 2,5 a 10% na literatura. A colecistectomia nesses casos não estará indicada nesse momento. O tratamento da cólica biliar deve ser sintomático, uma vez que os quadros costumam perdurar somente por algumas horas. A conduta cirúrgica deve ser indicada nos casos de falha do tratamento medicamentoso.

De modo geral, a colecistite aguda requer tratamento cirúrgico, embora o tratamento clínico possa ser utilizado com boa evolução.<sup>13</sup> Quando possível, a colecistectomia por laparoscopia é a primeira opção e pode ser realizada até 30 semanas de gestação, mesmo com o útero aumentado. O atraso no diagnóstico e a relutância em indicar a cirurgia durante a gestação aumentam o risco de prematuridade e morte perinatal, além de aumentar a morbidade materna.

### **Pancreatite aguda**

É a inflamação aguda do pâncreas, que se deve à ativação do tripsinogênio pancreático seguido de autodigestão caracterizada pela rotura da membra-

na celular e proteólise, edema, hemorragia e necrose. A incidência varia de 1:1.000 a 1:11.500 gestações, sendo mais frequente na primigesta e mais no final da gestação e no puerpério. Geralmente, é decorrente de colelitíase ou de abuso de álcool e, na gravidez, quase sempre tem como fator predisponente a litíase biliar. O quadro clínico é de dor epigástrica intensa, que pode se irradiar para o dorso, náuseas e vômitos profusos, rigidez e distensão abdominal. Geralmente, há febre não muito elevada, taquicardia e hipotensão. No exame físico, há rigidez abdominal. Os exames laboratoriais revelam níveis elevados de amilase e lipase no soro. Usualmente, há leucocitose e hipocalcemia. O diagnóstico na gravidez baseia-se nos mesmos achados de fora da gravidez, entretanto, em grande parte dos casos, o diagnóstico inicial é confundido com hiperemese gravídica. O tratamento é usualmente clínico com a suspensão da via oral, sonda nasogástrica para descompressão abdominal, hidratação venosa com reposição de eletrólitos e analgesia. A antibioticoterapia de largo espectro deve ser iniciada na presença de febre persistente ou suspeita de sepse e pancreatite necrotizante.<sup>13,14</sup> Na maioria dos casos, a pancreatite é autolimitada e em 3 a 7 dias o processo começa a ceder. O tratamento cirúrgico é necessário em casos refratários ao tratamento conservador da pancreatite, para remoção de tecido pancreático necrosado ou abscesso pancreático. Em casos de colangite ou obstrução biliar, a utilização da via endoscópica deve ser considerada.<sup>14</sup> Os principais diagnósticos diferenciais são: úlcera péptica, gastroenterites, apendicite aguda e colecistite aguda, além de hiperemese gravídica, gravidez ectópica e trabalho de parto.

### Rotura de fígado

Caracteriza o abdome agudo hemorrágico e, embora raro, está geralmente associado à pré-eclâmpsia grave. As gestantes mais afetadas são as múltiparas no último trimestre. Em geral, o hematoma é subcapsular, na superfície

diafragmática do lobo direito (75%), podendo também ser intra-hepático.<sup>13</sup> O quadro clínico clássico é a dor de início súbito, localizada em região epigástrica ou quadrante superior direito, às vezes com irradiação para o ombro direito, náuseas, vômitos, associado a sinais de hipotensão arterial. O tratamento consiste em controle clínico do choque hemorrágico e laparotomia imediata. A hemostasia local pode ser conseguida com sutura, cauterização ou *laser*; caso contrário deve-se indicar ligadura da artéria hepática ou ressecção parcial do fígado. A operação cesariana deve ser realizada se o conceito tiver condições de vida extrauterina. O prognóstico é reservado com índices altos de mortalidade materna (70%) e fetal (77%).

### Pielonefrite aguda

A pielonefrite aguda que representa a infecção do parênquima, cálices e pélvis renal acontece em 2% das grávidas. Ela é mais comum na segunda metade da gravidez e geralmente é causada por germes do trato genital inferior. Na grande maioria das vezes, a sintomatologia é constituída por dor lombar, febre, calafrios, sintomas urinários, náuseas e vômitos. O exame do sedimento urinário revela bacteriúria e leucocitúria, e a cultura identifica o agente, que, na maioria das vezes, é a *Escherichia coli*.

O agravamento do quadro pode determinar dor abdominal, e o diagnóstico pode ser confundido com trabalho de parto, descolamento prematuro de placenta, apendicite aguda e outros. O tratamento baseia-se em hidratação e antibioticoterapia EV. Na maioria das vezes, a evolução é boa, entretanto alguns casos podem evoluir para abscesso renal com piora do prognóstico materno. O diagnóstico por imagem, por meio de US, radiografia e ressonância, pode ser importante na busca de obstruções, complicações ou diferenciação de diagnóstico. Em relação ao conceito, o maior risco da pielonefrite é a ocorrência da prematuridade.

### Litíase renal

A litíase de vias urinárias é mais frequente em homens, mas acontece duas vezes mais em gestantes do que em não gestantes. A gestação parece não ser influenciada pela cólica renal, a não ser pela possibilidade de infecção urinária. A mobilização do cálculo e, conseqüentemente, a obstrução cursam com dor lombar intensa em caráter de cólica, que se irradia até o membro inferior, além de náuseas e vômitos. A dor depende da localização do cálculo, podendo se manifestar no abdome, no trajeto do ureter, especialmente na fossa ilíaca direita. O laboratório poderá auxiliar o diagnóstico ao revelar hematúria. O diagnóstico por imagem se fundamenta na radiografia simples e na US, às vezes auxiliado pelo Doppler colorido, indicando não haver jato urinário para dentro da bexiga. Na gravidez, a dilatação pode mascarar a presença da obstrução.

O tratamento será feito por hidratação e analgésicos EV, aguardando a passagem espontânea do cálculo, o que acontece em 75% das vezes. Nos outros 25%, haverá necessidade de procedimentos invasivos, sendo que na gestação dá-se preferência à passagem de sonda duplo J. Excepcionalmente, há necessidade de procedimento cirúrgico.<sup>5</sup>

Outras doenças podem determinar quadros de abdome agudo em obstetria. O obstetra deve sempre ter em mente que as modificações gravídicas podem mascarar e retardar o diagnóstico e que esse atraso pode determinar piora significativa na morbidade e na mortalidade materna e fetal. Assim, auxílio do diagnóstico por imagem será importante e não deve ser retardado, pois a ideia que podem apresentar riscos à gravidez não se cabe diante dos benefícios que podem trazer.<sup>13</sup>

### Considerações finais

As modificações do ciclo gravídico-puerperal muitas vezes dificultam o diagnóstico das causas de abdome agudo e reduzem a eficácia dos exames sub-

sidiários, embora o quadro clínico na gestante e na não gestante seja muito semelhante.

É de fundamental importância a caracterização imediata do tipo de abdome agudo para a escolha do tratamento mais eficaz.

As elevadas taxas de morbidade e mortalidade tanto maternas quanto fetais estão diretamente relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento tardios.

### Referências bibliográficas

1. Kammerer WS. Nonobstetric surgery during pregnancy. *Med Clin North Am* 1979;63(6):1157-64.
2. Coleman MT, Triano VA, Rund DA. Nonobstetric emergencies in pregnancy trauma and surgical conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(3):497-502.
3. Augustin G, Majerovic M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;13(1):4-12.
4. Edelmuth RCL, Ribeiro Jr MAF. Abdome agudo não traumático. *Rev Emerg Clin* 2011;6(28):27-32.
5. Gadelha OS, Costa AG, Câmara Filha EL, Buriti FMS, Fernandes AKS. Abdome agudo não obstétrico durante a gravidez: aspectos diagnósticos e manejo. *Femina* 2009;37(3):123-9.
6. Elito Jr J, Camano L. Gestação ectópica. In: Moron AF, Camano L, Kulay Jr L (eds). *Obstetrícia*. Barueri: Manole, 2011. p.847-74.
7. Berg CJ, Chang J, Callaghan WN, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003;101:289-96.
8. Wong Z, Suat SO. Ectopic pregnancy: a diagnostic in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2000;7:189-94.
9. Elito Jr J, Oliveira LG. Traumas maternos de parto. In: Moron AF, Camano L, Kulay Jr L (eds.). *Obstetrícia*. Barueri: Manole, 2011. p.1381-8.
10. Souza GN, Souza E, Camano L. Infecção puerperal e choque séptico em obstetrícia. In: Moron AF, Camano L, Kulay Jr L (eds.). *Obstetrícia*. Barueri: Manole, 2011. p.1381-8.
11. Velga M, Mendaña JMP. Abdomen agudo durante el embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 1988;41:187-98.



12. Dalaqua M, Corsi PR. Apendicite aguda na gestação. *Arq Med Hosp FCMSCSP* 2006;51:4-9.
13. Sass N, Oliveira LG. In: Corsi PR. *Abdome agudo não obstétrico na gravidez*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p.613-19.

# 58 Trauma e gestação

ANA SELMA B. PICOLOTO

JOSÉ GERALDO LOPES RAMOS

SÉRGIO MARTINS-COSTA

## **Introdução**

A avaliação da gestante vítima de trauma é uma tarefa significativamente mais complexa quando comparada à da não gestante. Além das marcadas diferenças anatômicas e funcionais, a presença do feto, como um segundo paciente que requer também cuidados imediatos, impõe um desafio ainda maior à equipe médica.

Acidentes automobilísticos são responsáveis por 70% dos traumas maiores na gestação, representando a maior causa de morte traumática materna e fetal nos EUA.<sup>1</sup> Outras causas comuns incluem: quedas, agressões, trauma penetrante por arma de fogo e por faca.

## **Mudanças fisiológicas da gestação e o trauma**

Muitas alterações fisiológicas da gestação influenciam a ocorrência, o diagnóstico e o manejo do trauma.

No primeiro trimestre, o útero ainda se encontra dentro da pelve, protegido de lesões traumáticas pelos ossos. Danos fetais somente ocorrerão se houver hipotensão materna grave ou lesão importante ou penetrante na pelve.

No segundo trimestre, o líquido amniótico é abundante e, de certo modo, protege o feto de impactos. Já no terceiro trimestre, o útero torna-se proeminente, e suas paredes finas facilitam contusões, perfurações ou rupturas. Nesse período, na maioria dos casos, a cabeça fetal encontra-se encaixada nos ossos da pelve materna.

### Sistema circulatório

No primeiro trimestre, há aumento progressivo da frequência e do débito cardíaco e diminuição da pressão arterial sistólica e da diastólica pela baixa resistência vascular periférica. O nadir da pressão arterial ocorre com 28 semanas; a partir daí, ela retorna gradativamente para seus níveis pré-gestacionais.

O útero alcança o nível da cicatriz umbilical em torno da 20ª semana de gestação, sendo, então, de tamanho suficiente para comprimir a veia cava inferior (na posição supina) e para causar uma diminuição de até 30% no débito cardíaco. Mulheres hígdas são capazes de compensar esse mecanismo, aumentando a resistência vascular periférica e a frequência cardíaca. O deslocamento do útero para a esquerda, descomprimindo a veia cava inferior, é fundamental para restabelecer o débito cardíaco e deve ser uma medida sempre adotada em pacientes com idade gestacional acima de 20 semanas durante a avaliação e a cirurgia do trauma.<sup>2</sup>

A vascularização da pelve está aumentada, havendo, portanto, maior risco de hemorragia retroperitoneal no trauma abdominal ou pélvico. Perdas volumosas podem ocorrer rapidamente, uma vez que o fluxo sanguíneo para o útero é de cerca de 600 ml/minuto. Isso pode levar a um dano fetal

por hipóxia, decorrente da queda na irrigação uterina, pois a circulação placentária não possui mecanismos de autorregulação.

### **Aparelho respiratório**

As mudanças pulmonares iniciam ao redor das 20 semanas de gestação e incluem diminuição da capacidade residual funcional, aumento do volume corrente e alcalose respiratória por causa de hiperventilação fisiológica, acompanhada de acidose metabólica compensatória. Não há mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) ou na frequência respiratória.

### **Sistema hematopoético**

O volume plasmático aumenta cerca de 45% na gestante, iniciando nas primeiras 6 a 8 semanas. Hemodiluição por aumento desproporcional do volume plasmático em relação ao aumento da massa eritrocitária pode dar origem à falsa impressão de anemia. Dessa maneira, níveis de hemoglobina de até 10,5 mg/dL são considerados normais em gestantes e não sugerem anemia ou hemorragia.

A contagem de leucócitos varia de 6.000 a 16.000 células/mm<sup>3</sup> no primeiro e segundo trimestres, podendo chegar até 20.000 a 30.000 células/mm<sup>3</sup> durante o trabalho de parto.

A concentração normal de fibrinogênio na gravidez é maior ou igual a 200 mg/dL. Níveis diminuídos, acompanhados por plaquetopenia sugerem coagulação intravascular disseminada (CIVD), complicação do descolamento prematuro de placenta (DPP) ou da retenção prolongada de feto morto.

### **Sistema digestivo**

Como o esvaziamento gástrico é lento e o esfíncter esofágico inferior apresenta tônus diminuído na gestante, deve-se sempre ter em mente o risco de

aspiração de conteúdo gástrico e considerar a passagem precoce de sonda gástrica para descompressão, na ocasião do atendimento por trauma.

A gestante parece suportar melhor o trauma abdominal do que a não gestante. O aumento do volume uterino reduz o risco de lesão visceral no trauma penetrante, pois os intestinos estão deslocados para a parte superior do abdome. Os sinais clássicos de irritação peritoneal podem ser menos pronunciados, pois o peritônio parietal pode se encontrar afastado das vísceras abdominais.

### **Sistema urinário**

O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular estão aumentados na gestação, resultando em diminuição da creatinina sérica (que está entre 0,4 e 0,5 mg/dL). Assim, creatinina de 0,8 mg/dL em gestante já significa diminuição de função renal.

Pode haver hidronefrose fisiológica uni ou bilateral. Além disso, a gestante apresenta refluxo vesicoureteral, aumento de glicose e aminoácidos na urina e estase urinária no sistema coletor, todos fatores que a predispõe ao desenvolvimento de infecções urinárias altas.

### **Atendimento à gestante vítima de trauma**

#### **Abordagem inicial**

O atendimento à gestante vítima de trauma requer uma equipe multidisciplinar. O obstetra deve auxiliar, determinando a necessidade de avaliação fetal, inibição do trabalho de parto pré-termo, indução do parto ou mesmo a indicação de uma cesárea de emergência. Qualquer tratamento necessário para a manutenção ou a recuperação da saúde materna deve ser executado, mesmo que a intervenção seja potencialmente nociva para o feto. As mudanças anatômicas e fisiológicas da gestação podem mascarar lesões maternas. Na gestante hígida, os sinais clássicos de hemorragia não se tornarão

evidentes, no repouso, até que haja uma perda de pelo menos 15 a 20% do volume sanguíneo total (cerca de 1.200 mL). A morbidade fetal em curto e longo prazos depende mais das consequências diretas e indiretas do trauma materno do que da lesão fetal propriamente dita (Figura 1).<sup>1</sup>

O objetivo primário do atendimento deve ser a estabilização cardiorrespiratória materna: o ABC do trauma (vias aéreas, respiração e circulação) deve ser seguido rigorosamente. Como o feto é vulnerável à hipóxia, quando indicada, não se deve retardar a entubação endotraqueal, e toda gestante que sofre trauma deve receber oxigênio suplementar. A saturação de O<sub>2</sub> deve ser mantida acima de 95%; caso esteja em nível menor, deve-se coletar gasometria arterial para avaliar a PaO<sub>2</sub>, que, se mantida acima de 70 mmHg, garante boa oxigenação fetal.

Na reanimação, não se deve poupar a administração de fluidos para tentar garantir um débito cardíaco adequado e, por conseguinte, manter o débito placentário (cat. C). O uso de vasopressores, por sua vez, pode diminuir a perfusão placentária.

Desde o início do atendimento, o útero deve ser deslocado da sua posição sobre a veia cava inferior, para melhorar a perfusão materna e a resposta à reanimação.

Os equipamentos pneumáticos para contenção de hemorragia apresentam contraindicação relativa na gestação, pois são potencialmente lesivos ao feto no segundo e no terceiro trimestres. Caso seu uso seja necessário, deve-se inflar apenas o componente dos membros inferiores, para não comprometer a circulação uteroplacentária.

Após ou concomitantemente à abordagem primária, deve-se avaliar a altura uterina, idade gestacional e a viabilidade fetal (por exame físico ou ultrassonografia). Corticosteroides, para prevenção da doença da membrana hialina do neonato, devem ser administrados a pacientes em risco para

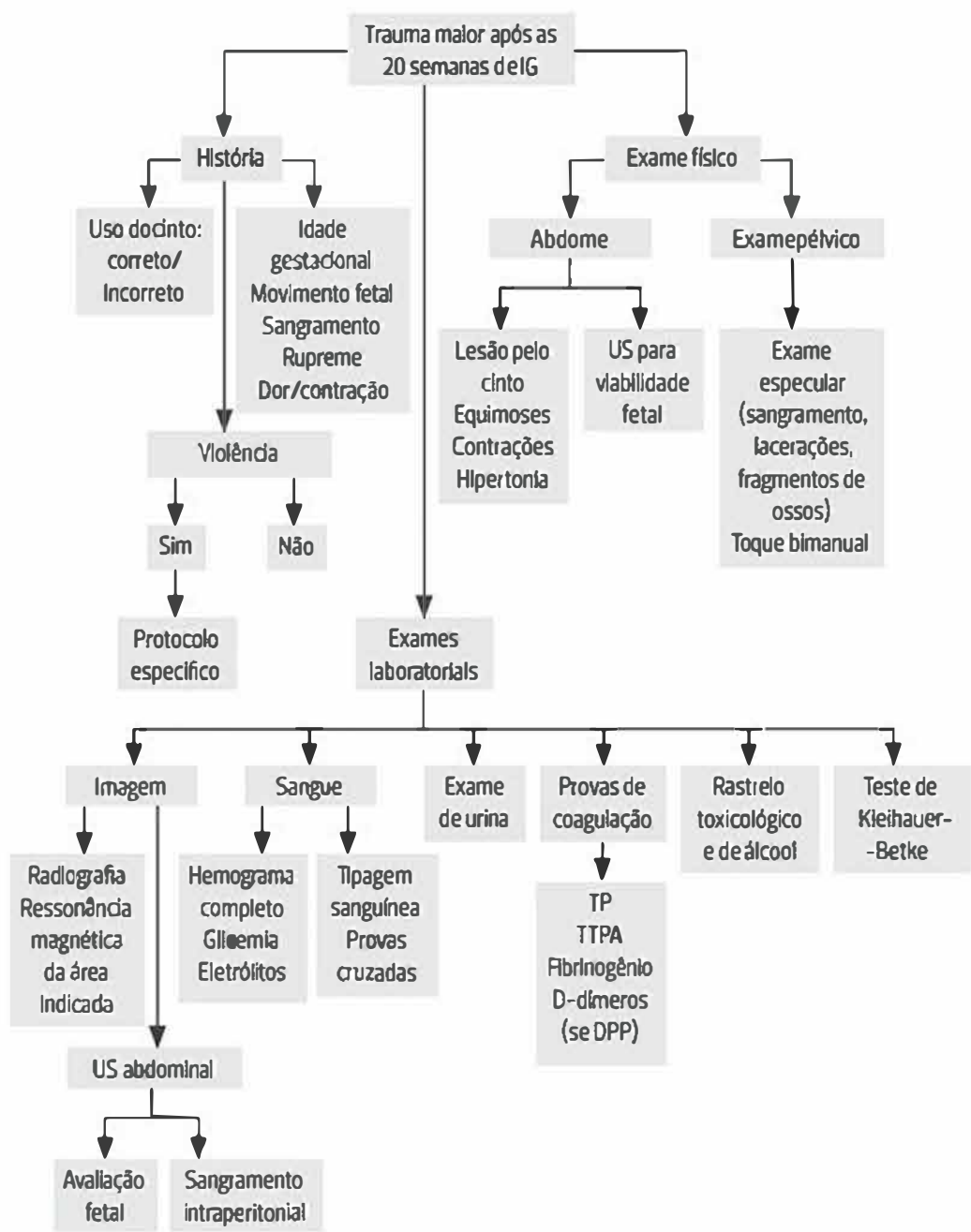


FIGURA 1 Fluxograma de atendimento ao trauma em gestantes com mais de 20 semanas de gestação. IG: idade gestacional; US: ultrassonografia; TP: tempo de protrombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado; DPP: descolamento prematuro de placenta.

trabalho de parto pré-termo. Do mesmo modo, havendo iminência de nascimento pré-termo, o uso de sulfato de magnésio para neuroproteção do recém-nascido está indicado.

### Exames complementares

A avaliação inicial deve incluir hemograma completo, exame qualitativo de urina, eletrólitos, glicemia, tipagem sanguínea e provas cruzadas, provas de coagulação e pesquisa toxicológica. Hematúria macro ou microscópica sugere trauma pélvico.

A avaliação radiológica, incluindo radiografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada, não deve ser postergada por preocupação com o estado fetal. Nenhum procedimento diagnóstico isoladamente oferece radiação suficiente para comprometer o embrião ou feto em desenvolvimento, principalmente após a segunda metade da gestação.

### Reanimação cardiorrespiratória da gestante

A compressão torácica externa é mais difícil durante a gestação, pela reduzida complacência do tórax. A massagem cardíaca em posição supina pode não ser efetiva após a segunda metade da gestação pela compressão aortocava, o que reduz significativamente o débito cardíaco. Eventualmente, proceder à cesárea antes, ou mesmo durante a massagem cardíaca, é importante para melhorar sua resposta, pois o esvaziamento uterino alivia a compressão aortocava e melhora a capacidade ventilatória (alivia a compressão do diafragma) da gestante.

### Cesárea de emergência

A cesárea de emergência é adequada se houver iminência de morte materna, reanimação cardiorrespiratória sem sucesso em 5 minutos ou após a es-



tabilização materna, se houver traçado cardiotocográfico não tranquilizador (MAP categoria 3). Também pode ser necessária durante a laparotomia exploratória, visando à melhor abordagem das estruturas abdominais e pélvicas. Na cesárea *perimortem*, a melhor sobrevida materna e fetal ocorre quando o procedimento é iniciado em até 4 minutos após a parada cardíaca materna (cat. C). Esse princípio foi adotado pela American Heart Association, tendo em vista que:

- lesão cerebral irreversível pode ocorrer após 6 minutos de anóxia em pacientes não grávidas, sendo esse tempo menor em gestantes;
- se a altura uterina se encontra mais de quatro polpas digitais acima da cicatriz umbilical, as manobras de reanimação, até então ineficazes (visto que, mesmo quando realizadas adequadamente, fornecem apenas 30% do débito cardíaco necessário), podem surtir efeito com o esvaziamento uterino, por causa da descompressão aortocava;
- a chance de dano fetal aumenta com o maior tempo entre a morte materna e o nascimento.

Nestas situações, a técnica a ser utilizada na cesárea constitui-se de laparotomia longitudinal, em todos os planos abdominais, e incisão uterina corporal.

Em uma série de casos, 12/25 (48%) fetos vivos nasceram em até 5 minutos de parada cardíaca materna, nove sob condições ideais e sem sequelas neurológicas. Seis dos 25 (24%) nasceram entre 6 e 15 minutos após a parada cardíaca, três deles com sequelas neurológicas. Embora os dados sejam limitados e sujeitos a vieses, relatos de casos e pequenas séries são os únicos dados disponíveis sobre o assunto.<sup>3</sup>

Cesárea por indicação fetal deve ser evitada em gestações nas quais o feto ainda não seja viável, embora esse seja um critério às vezes difícil de se estabelecer.

### **Laparotomia exploratória e procedimentos cirúrgicos**

Caso seja necessária uma cirurgia não obstétrica, deve-se manter adequada oxigenação e perfusão maternas. As decisões cirúrgicas devem ser baseadas no tipo de lesão e na avaliação do estado materno e fetal. O lavado peritoneal diagnóstico pode ser realizado em qualquer fase da gestação, por meio de incisão supraumbilical. Se necessário, o dreno de tórax deve ser posicionado um ou dois espaços intercostais acima do habitual, por causa da elevação do diafragma presente na gestação.

A laparotomia não implica, obrigatoriamente, histerotomia e extração fetal. Elas devem ser realizadas se o feto for viável ou forem necessárias para melhor abordagem das lesões, ou se houver lesão uterina ou risco de coagulopatia iminente, quando é prudente e benéfica para a mãe, mesmo que o feto não seja viável. Em casos de conhecida morte fetal, o parto vaginal após a laparotomia é uma opção adequada, a menos que haja lesão uterina ou descolamento de placenta com coagulopatia.

### **Abordagem obstétrica**

Uma vez estabilizada a paciente, deve-se realizar um exame físico pélvico e obstétrico mais minucioso: avaliar a presença de equimoses recentes e antigas (estas últimas podendo estar relacionadas a agressão interpessoal); realizar exame especular para avaliar lesões pélvicas, ruptura de membranas amnióticas, lesões vaginais. Um exame ultrassonográfico deve ser feito para documentar o estado fetal, a idade gestacional e a apresentação do feto.

A maioria das pacientes que apresentam desfecho obstétrico desfavorável tem sintomas como sangramento vaginal, contrações ou dor abdominal persistentes.

- Ruptura uterina: tanto o trauma penetrante quanto o contuso podem causar ruptura uterina. Os sinais e sintomas incluem: choque, cardiotoco-

grafia não reativa ou morte fetal, hipertonia uterina, irritação peritoneal ou sangramento vaginal;

- trauma penetrante: ferimentos por arma de fogo são mais comuns que por arma branca na gestação, e a mortalidade em gestantes é menor do que em não gestantes, provavelmente, por causa das mudanças anatômicas. Como o útero desloca cranialmente o intestino, a lesão desse órgão é mais comum em traumas do abdome superior; já se o trauma ocorrer no abdome inferior, há maior chance de lesão uterina e fetal;
- DPP: a placenta é um órgão não elástico, aderido a um órgão elástico: o útero. Os movimentos de aceleração-desaceleração provocados pelo trauma podem deformar o útero e descolar a placenta prematuramente do seu sítio de implantação. Esse processo independe da localização da placenta. A incidência dessa importante complicação após o trauma varia, mas é inequivocamente maior do que na população obstétrica em geral. Em uma grande série de casos, Schiff e Holt<sup>4</sup> verificaram que as frequências relatadas após um acidente automobilístico com danos graves, não graves e ausentes foram, respectivamente, de 13%, 7,4% e 8,5%. Entretanto, a taxa pode chegar a 40 a 65% em mulheres com trauma abdominal grave.<sup>5</sup> A presença de trauma abdominal importante, sangramento vaginal e hipertonia uterina sugerem DPP, o que requer monitoração fetal e avaliação laboratorial (plaquetas, fibrinogênio). Mais da metade das perdas fetais acontece em traumas pequenos, visto que eles são muito mais frequentes. A ultrassonografia é útil para avaliar a presença de DPP: embora sua sensibilidade seja pequena para esse diagnóstico, se, na paciente que sofreu trauma, for visualizado um coágulo, o seu valor preditivo positivo para descolamento durante o trabalho de parto é alto, sinalizando que o volume do coágulo sob a placenta é grande o suficiente para ser visto pelo exame.

Em gestações com trauma abdominal e feto viável, deve-se fazer monitoração fetal e uterina contínua, com ausculta fetal e tocodinamômetro externo, para registrar contrações prematuras e sinais de condição fetal não tranquilizadora. A importância dessa avaliação está no seu alto valor preditivo negativo para descolamento de placenta. O estudo de Connolly et al.<sup>6</sup> mostrou ausência de eventos adversos diretos relacionados ao trauma quando a monitoração era normal e não havia sinais de alerta (sangramento, dor abdominal), com valor preditivo negativo de 100%. Ao contrário, presença de alterações na monitoração ou de sinais de alerta não foram preditores nem de parto prematuro nem de desfechos gestacionais adversos (sensibilidade de 52% e especificidade de 48%).

O tempo que a paciente deve ficar em observação varia de 4 a 48 horas. A razão para observação está no risco de descolamento tardio da placenta, que é muito baixo, mas já foi relatado em até 6 dias após o evento traumático.<sup>7</sup>

As gestantes com trauma e feto viável devem ser monitoradas por cardiotocografia, no mínimo por 4 horas (cat. B). Após esse período, se sua condição clínica permitir e os critérios a seguir forem preenchidos, a paciente pode ser liberada:

1. Menos de uma contração a cada 10 minutos.
2. Ausência de sangramento vaginal.
3. Ausência de dor abdominal.
4. Traçado cardiotocográfico reativo.

Por outro lado, a monitoração deve ser continuada durante 24 horas se houver algum dos seguintes achados: contusão abdominal ou outras lesões, contrações regulares, sangramento vaginal, traçado cardiotocográfico não tranquilizador, dor abdominal, sensibilidade uterina aumentada, suspeita de coagulopatia. A paciente não deve ser liberada até que se tenha certeza de que ela não apresenta DDP ou trabalho de parto prematuro.

- Transfusão materno-fetal: tem sido relatada em 2,6 a 30% dos casos de trauma na gestação.<sup>8</sup> É mais comum em pacientes com placenta anterior. As complicações incluem anemia e morte fetal e aloimunização mater-

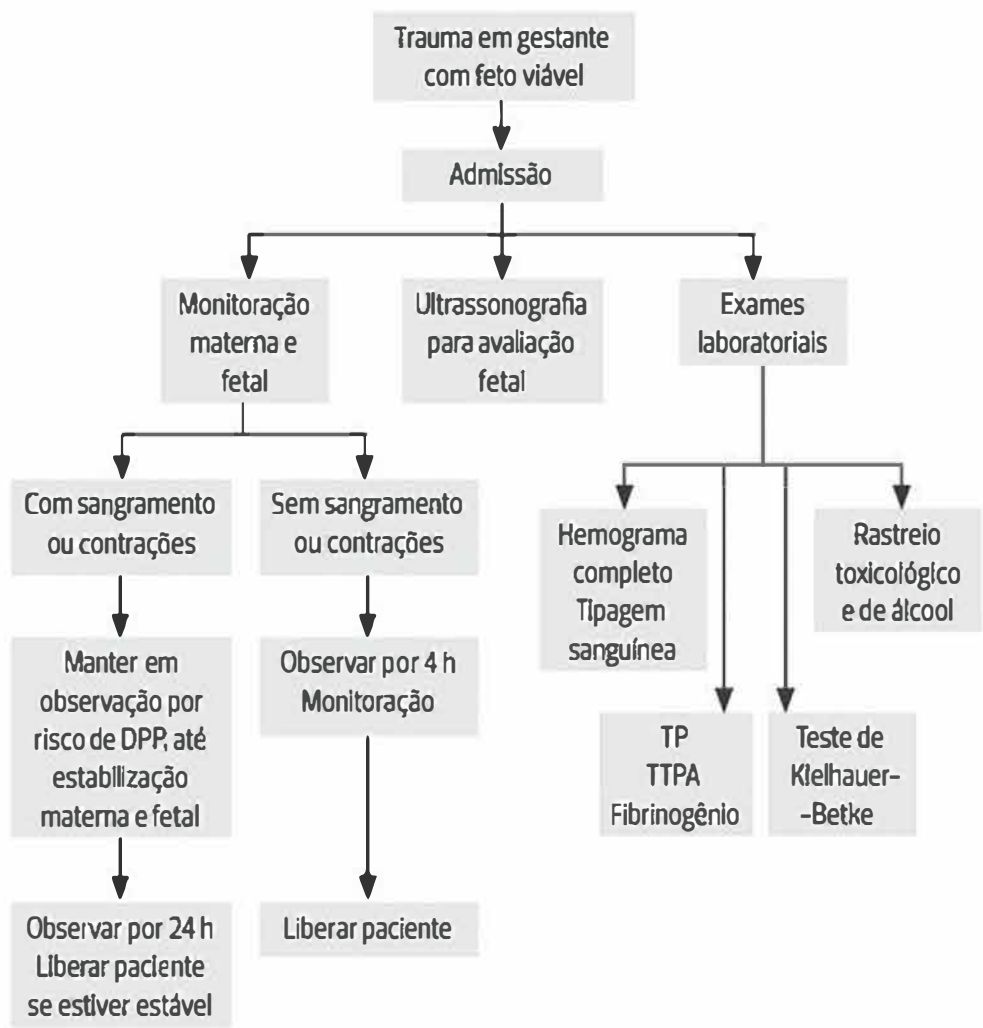


FIGURA 2 Fluxograma de monitoração materno-fetal após trauma em gestantes com fetos viáveis.

TP: tempo de protrombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado; DPP: descolamento prematuro de placenta.

na. A presença de hemorragia pode ser avaliada pelo teste de Kleihauer-Betke, que mede o percentual de hemácias maternas que contêm hemoglobina fetal. Alguns autores recomendam que o teste seja realizado rotineiramente após o trauma abdominal, relatando uma frequência de até 47% de transfusão em pacientes com placenta anterior; outros só encontraram benefício em pacientes com fator Rh-negativo, não recomendando sua realização rotineira.<sup>9</sup>

A administração de imunoglobulina anti-Rh em dose padrão está recomendada para todas as pacientes com fator Rh-negativo, vítimas de trauma abdominal, ainda não sensibilizadas. Doses adicionais podem ser necessárias em casos de grande hemorragia com transfusão materno-fetal confirmada por teste de Kleihauer-Betke.

### **Prognóstico**

O trauma durante a gestação pode resultar em morte ou dano materno ou fetal, complicar a gestação, além de poder resultar em todas as complicações que acontecem em pacientes não grávidas. A mortalidade da mulher não é maior na gestação, mas, sim, dependente da gravidade do trauma. Fatores que estão relacionados com mau prognóstico fetal incluem: hipotensão materna, traçado cardiotocográfico não tranquilizador, trauma uterino ou fetal diretos e coma materno. Traumas menores resultam em perda fetal em menos de 5% dos casos.

De 14 a 25% das grávidas admitidas no hospital por trauma evoluem para parto na mesma internação. Um estudo com dados da Califórnia mostrou que mesmo mulheres que não tiveram parto na mesma internação do atendimento ao trauma, e o fizeram em internação subsequente, apresentaram maior taxa de prematuridade, feto com baixo peso ao nascimento ou descolamento de

placenta. Os autores acreditam que os eventos adversos tardios se devam a algum descolamento placentário crônico e subclínico.<sup>10</sup>

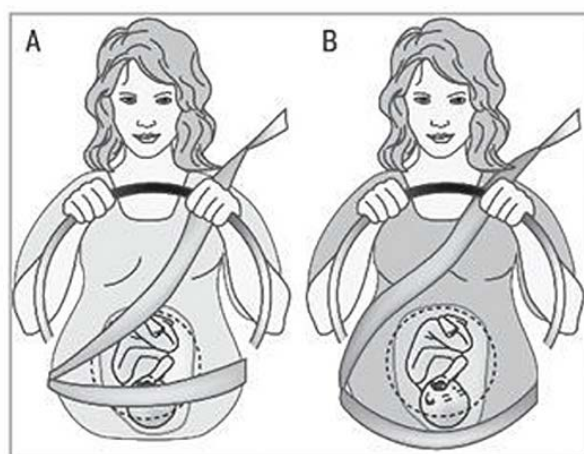
Outro estudo avaliou o risco de eventos adversos na gestação após acidentes automobilísticos no estado de Washington, de 1989 a 2001. Os autores compararam 84 gestantes gravemente feridas, 309 não gravemente feridas e 189 não feridas com gestantes que não foram hospitalizadas por acidente automobilístico (n = 17.274). Embora 83% das gestantes tenham sido hospitalizadas e liberadas sem terem parto, elas ainda apresentaram maior risco para eventos adversos quando comparadas àquelas que não sofreram trauma.<sup>4</sup>

### **Ações preventivas do trauma e de suas complicações**

Acidentes automobilísticos: o aconselhamento do obstetra para uso correto do cinto de segurança pode ter impacto importante: um estudo mostrou que, após a orientação no pré-natal, a adesão ao uso aumentou de 71% para 92%, e o correto posicionamento, de 65% para 83%.<sup>11</sup> Estima-se que cerca de 30% das gestantes não use adequadamente o equipamento. A taxa de mortalidade materna na ausência de uso do cinto é superior a 33%, caindo para 5% com o uso adequado; a chance de morte fetal, por sua vez, é três vezes maior sem o uso o cinto. O posicionamento adequado do cinto deve ser: faixa horizontal sobre os ossos pélvicos e faixa transversal passando por cima do abdome, entre as mamas e sobre a porção média da clavícula (cat. B) (Figura 3). O uso de *air bag* também mostrou redução das lesões nas gestantes (Murphy, 2000).

É obrigação do pré-natalista informar às gestantes que trafegar em motocicletas é absolutamente contraindicado, diante do grande risco de trauma e perda fetal.

Agressões: a violência doméstica nem sempre pode ser prevenida; no entanto, como morrem muitas gestantes em função desse tipo de trauma, cabe



**FIGURA 3** (A) Uso inadequado do cinto de segurança, mostrando a colocação sobre o abdome. (B) Uso adequado do cinto de segurança, com a faixa horizontal abaixo do abdome.

ao médico ser cuidadoso no rastreio e aconselhamento, além de fornecer informações sobre programas de assistência à vítima de agressão.

**Suicídios:** estar atento para os sintomas de depressão com referência para serviços de apoio e tratamento adequado podem ajudar a diminuir as taxas de suicídio.

**Fraturas:** são as lesões mais comuns em gestantes hospitalizadas. As mais letais são as fraturas pélvicas. Uso do cinto de segurança, medidas de precaução e, talvez, suplementação de cálcio em mulheres de mais de 35 anos podem ser benéficos. Deve-se fazer profilaxia para trombose em todas as gestantes com fraturas, visto que o risco é nove vezes maior nessas pacientes.

**Efeitos no longo prazo:** o acompanhamento das mulheres com trauma durante a gestação é importante, embora não haja uma rotina de como deva ser feito. Como os principais eventos são a prematuridade, baixo peso ao nascer e descolamento de placenta, esquemas que compreendam ultrassonografias seriadas para a avaliação do crescimento fetal, além de parto em centro terciário parecem ser ações importantes.



Desenvolvimento de sistemas de notificação padronizados, legislação e fiscalização da segurança dos veículos, observação adequada da paciente após o trauma e desenvolvimento de escores de trauma para uso específico na gravidez podem auxiliar em medidas preventivas futuras.

### Considerações finais

1. Qualquer tratamento necessário para a manutenção ou recuperação da saúde materna deve ser executado, mesmo que a intervenção seja potencialmente nociva para o feto.
2. O objetivo primário do atendimento deve ser a estabilização cardiorrespiratória materna: o ABC do trauma (vias aéreas, respiração e circulação) deve ser seguido rigorosamente.
3. Na cesariana *perimortem*, a melhor sobrevida materna e fetal ocorre quando o procedimento é iniciado em até 4 minutos após a parada cardíaca materna (cat. C).
4. Em gestações com trauma abdominal e feto viável, deve-se fazer monitoração fetal e uterina contínua, com ausculta fetal e tocodinamômetro externo, para registrar contrações prematuras e sinais de condição fetal não tranquilizadora.

### Referências bibliográficas

1. Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP. Blunt trauma during pregnancy. *N Engl J Med* 1990; 323(23):1609-13.
2. Martins-Costa SH, Picoloto ASB, Ramos JGL. Trauma e gestação. In: Freltas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA (eds.). *Rotinas em obstetrícia*. v.1. 6.ed. Porto Alegre: Grupo A, 2011. p.652-62.
3. Katz V, Balderston K, DeFreest M. Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6):1916-20; discussion 20-1.
4. Schiff MA, Holt VL. Pregnancy outcomes following hospitalization for motor vehicle crashes in Washington State from 1989 to 2001. *Am J Epidemiol* 2005; 161(6):503-10.

5. Esposito TJ. Trauma during pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12(1):167-99.
6. Connolly AM, Katz VL, Bash KL, McMahon MJ, Hansen WF. Trauma and pregnancy. *Am J Perinatol* 1997; 14(6):331-6.
7. Lavlin JP Jr, Mlodovnik M. Delayed abruption after maternal trauma as a result of an automobile accident. *J Reprod Med* 1981; 26(12):621-4.
8. Chames MC, Pearlman MD. Trauma during pregnancy: outcomes and clinical management. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51(2):398-408.
9. Cahill AG, Bastek JA, Stamilio DM, Odibo AO, Stevens E, Macones GA. Minor trauma in pregnancy – is the evaluation unwarranted? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(2):208.e1-5.
10. El Kady D, Gilbert WM, Xing G, Smith LH. Maternal and neonatal outcomes of assaults during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2):357-63.
11. Pearlman MD, Phillips ME. Safety belt use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88(6):1026-9.

# 59 Urgências obstétricas

RENATO AJEJE

## Introdução

Urgência e procedimento obstétrico podem ser sinônimos na evolução da parturição. Por isso, deve-se sempre atentar à evolução do trabalho de parto para se diagnosticar e tratar, precocemente e em tempo hábil, as distorções dessas urgências, favorecendo a segurança para o binômio mãe-feto.

O risco de mortalidade materna, segundo Say et al.,<sup>1</sup> necessita de um indicador para avaliar a qualidade do cuidado com a saúde materna. Esses autores propuseram um cronograma que avalia os riscos de morte eminente, conforme a Figura 1.

A Figura 1 mostra que a incidência de *near miss* no total de gestação é de 7% em um universo de 15% de gestações com complicações. Essa incidência faz aumentar a atenção a essas doenças, potencialmente capazes de evoluir com morte materna.

As condições ameaçadoras que podem evoluir para uma urgência obstétrica e, por consequência, morte materna são:

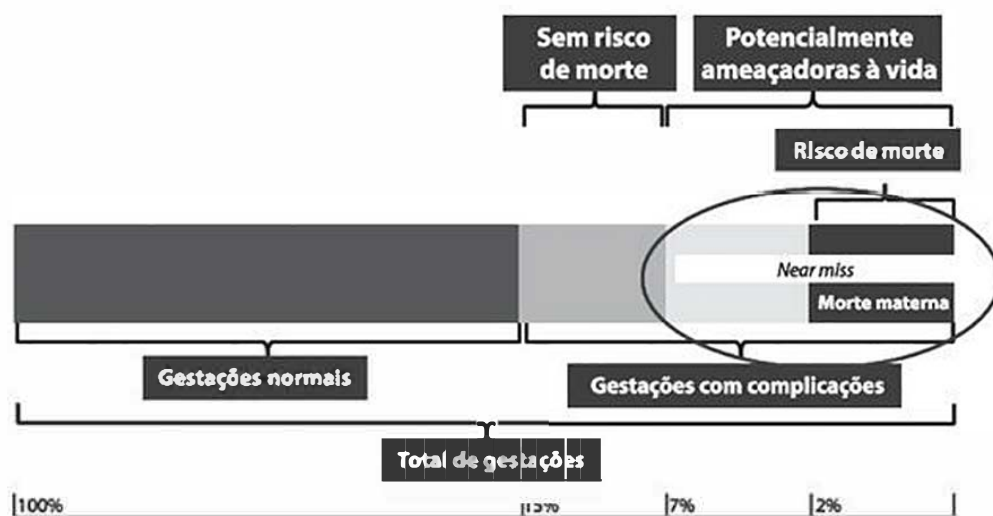


FIGURA 1 Fluxograma de Incidência que avalia os riscos de morte eminente, em percentagens.

- complicações hemorrágicas: descolamento prematuro da placenta, placenta prévia/acreta/percreta, prenhez ectópica, rotura uterina, hemorragia grave por aborto, hemorragia pós-parto, atonia, retenção placentária, lacerações de trajeto e coagulopatia;
- complicações hipertensivas: pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia, hipertensão arterial grave e síndrome HELLP;
- outras complicações: edema pulmonar, convulsões, sepsis grave, endometrite pós-parto, endometrite pós-aborto, foco infeccioso urinário, foco infeccioso pulmonar, trombocitopenia menor que 100.000 U, crise tireotóxica, choque, insuficiência respiratória aguda, acidose, cardiopatia, acidente vascular cerebral, distúrbios de coagulação, tromboembolismo, cetoacidose diabética, icterícia/disfunção hepática, meningite e insuficiência renal aguda.

Além dessas causas ameaçadoras de morte materna, ainda se devem avaliar os indicadores de manejo de gravidade, que são: transfusão de hemoderivados, acesso venoso central, admissão em UTI, hospitalização prolongada por mais de 7 dias, entubação não relacionada à anestesia, retorno à sala para reabordagem cirúrgica, intervenção cirúrgica maior (histerectomia, laparotomia) e uso de sulfato de magnésio.

Segundo um estudo de corte transversal,<sup>2</sup> em 27 centros de referência no Brasil, de vigilância de condições potencialmente ameaçadoras à vida e *near miss* com validação de forma prospectiva com os novos critérios da OMS, foram avaliados 82.144 casos, com 9.555 casos potenciais de ameaça à vida (11%), sendo 770 casos com morbidade grave (0,94%) e 140 óbitos. As situações de potencial de riscos mais recorrentes foram: icterícia na pré-eclâmpsia (17%), trombocitopenia menor que 50.000 plaquetas/mcL (15%) e histerectomia puerperal (12%).

As conclusões foram:

- todo obstetra deve ser capaz de identificar e agir na evidência de morbidade grave;
- a presença de pelo menos um critério padronizado pela OMS define morbidade;
- a presença da morbidade grave define a necessidade de cuidados intensivos;
- a morbidade grave e a mortalidade estão associadas a atrasos no diagnóstico e a diferentes fatores causais;
- toda instituição e/ou serviço deve evoluir a avaliação de sua qualidade de assistência obstétrica, pelo monitoramento da morbidade materna grave.

A seguir, será detalhada a conduta nas urgências hemorrágicas e no colapso materno, além de sequenciado o protocolo de atendimento da eclâmpsia e da infecção puerperal.

**Hemorragia puerperal**

- a. Manter a oxigenação e a perfusão tecidual:
  - manutenção de dois acessos venosos calibrosos (16 ou 14 gauges);
  - elevação dos membros inferiores ou posição de Trendelenburg;
  - esvaziamento vesical e avaliação da necessidade de sondagem vesical de demora, para o controle do débito urinário;
  - infusão de soro fisiológico 0,9% ou Ringer lactato aquecidos na proporção de 3:1;
  - oferta de oxigênio em máscara facial de 8 a 10 L/min e avaliação constante das vias aéreas;
  - monitoração dos dados vitais de forma contínua, incluindo a temperatura, a cada 15 minutos.
- b. Massagem uterina e manejo ativo do terceiro período do trabalho de parto:
  - uso de uterotônicos (ocitocina 10 unidades IM após todos os partos);
  - clampeamento oportuno do cordão umbilical (60 segundos);
  - tração controlada do cordão umbilical;
  - manobra de Brandt-Andrews, que consiste na suave compressão digital ascendente a partir da sínfise púbica, conforme a Figura 2;
  - o uso do manejo ativo do trabalho de parto tem nível de evidência I A.
- c. Solicitar os exames laboratoriais e fazer a reserva de sangue.
- d. Diagnóstico das causas da hemorragia com importância crucial para o tratamento. As quatro principais causas de hemorragia são apresentadas como os 4 “T”:
  - tônus, que corresponde a 70%;
  - tecido, que corresponde a 19%;
  - trajeto, que corresponde a 10%;
  - trombina, que corresponde a 1% de todas as hemorragias puerperais.

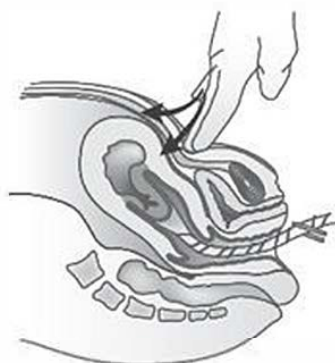


FIGURA 2 Manobra de Brandt-Andrews.

Um fluxograma para avaliação da causa da hemorragia parte, inicialmente, da palpação uterina (atonía), revisão do trajeto (lacerações), revisão uterina (rotura e inversão uterina), curagem ou curetagem (restos placentários) e avaliação dos distúrbios de coagulação.

e. Fazer o tratamento específico da causa da hemorragia.

O manejo, as doses, as contraindicações e os efeitos colaterais do uso de uterotônicos na hemorragia aguda puerperal estão expostos na Tabela 1.

O uterotônico preferencial é a ocitocina, por levar a uma maior redução do sangramento com menor necessidade de utilização de nova administração do fármaco, quando comparada com o misoprostol, que tem maior associação a febre, calafrios, náuseas e vômitos.<sup>3,4</sup>

Quando o tratamento clínico medicamentoso não obtiver a melhora esperada, deve-se partir para o tratamento invasivo.

1. Manobra de Hamilton, que consiste na compressão bimanual vigorosa do útero para sua melhora contrátil (Figura 3).
2. Procedimentos invasivos na tentativa de preservação do útero, principalmente. Nas puérperas sem condições cirúrgicas, com instabilidade hemodinâmica ou presença de coagulopatia, procede-se o tampona-

TABELA 1    Uso de uterotônicos na hemorragia aguda puerperal

Agente	Via de administração	Dose	ContraIndicação	Efeitos colaterais
Ocitocina	EV	20 a 40 UI (4 a 8 ampolas)	-	Vasodilatação transitória Hipotensão Intoxicação hídrica
Ergonovina	IM	0, 2 mg (até 3 doses)	Hipertensão Pré-eclâmpsia	Náuseas/vômitos Hipertensão Vasoconstrição periférica
Misoprostol	Retal Oral	600 a 1.000 mcg	Asma com hipertensão pulmonar	Febre Náuseas/vômitos Diarreia

EV: endovenosa; IM: Intramuscular.

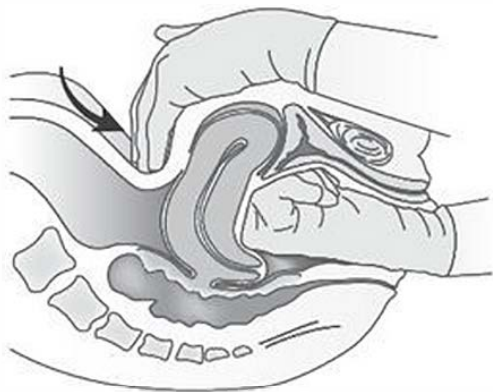


FIGURA 3    Manobra de Hamilton.

mento uterino por 24 a 36 horas, que pode ser realizado por meio das seguintes medidas:

- compressas embebidas com vasopressina;
- balão de Sengstaken-Blakemore;
- balão de Bakri;



- sonda de Foley com o balonete inflado com 50 mL;
- camisinha ou luva amarrada em sonda uretral.

De todos os métodos de tamponamento descritos, o balão de Bakri (Figura 4) é o mais indicado, por conseguir comprimir a cavidade uterina e avaliar a vazão do sangramento do útero.

3. Cirurgia compressiva do útero com a sutura de B-Lynch. É um procedimento seguro e preserva o útero (Figura 5).
4. Abordagem cirúrgica, na falha de todos os procedimentos anteriores:
  - a. desvascularização:
    - ligadura das artérias uterinas;
    - ligadura das artérias ovarianas;
    - ligadura das artérias hipogástricas: proceder a ligadura a 2,5 cm da bifurcação da artéria ilíaca comum. Tem uma taxa de sucesso de 42

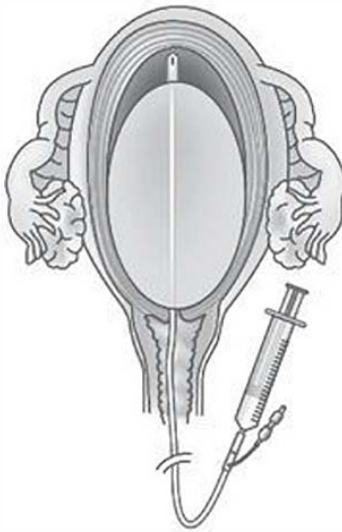


FIGURA 4 Balão de Bakri.



FIGURA 5 Sutura de B-Lynch.

a 100%, porém exige uma maior habilidade cirúrgica, com abordagem retroperitoneal e risco de lesão da veia ilíaca externa, podendo ter casos raros de necrose glútea.

- b. **Histerectomia:** está indicada quando há falha de todas as medidas descritas anteriormente. A histerectomia puerperal decorrente de sangramento intenso tem uma incidência de 1:1.000 partos. É um procedimento usado quando se está diante de acretismo placentário, atonia sem respostas aos tratamentos clínicos conservadores, trauma, ruptura uterina e sepse, segundo a Sociedade Canadense de Obstetrícia e Ginecologia. A técnica semelhante à utilizada nas cirurgias ginecológicas e a técnica da histerectomia subtotal são as melhores escolhas, por causa do menor tempo operatório e da maior segurança.

**Colapso materno com parada cardiorrespiratória da gestante**

É um evento extremamente raro e grave, com incidência de 0,05/1.000 partos, porém, com sobrevida extremamente baixa de 7%. Existem vários fatores etiológicos que estão demonstrados na Figura 7.

A sobrevida fetal depende:

- a. de uma ressuscitação agressiva;
- b. do fator etiológico;
- c. do ambiente e de recursos humanos e técnicos;
- d. do treinamento da equipe, sendo um código vermelho obstétrico.

Medidas essenciais para a ressuscitação materna:

- a. posicionamento com desvio uterino: a compressão aortocava diminui, ao menos, em 50% a eficácia das compressões durante a reanimação, indicando a necessidade de desviar o útero no momento da massagem uterina. Não se deve colocar a gestante com desvio lateral de 30°, pelo fato de não favorecer a eficácia da massagem uterina (Figura 8);
- b. oxigênio a 100%;
- c. acesso venoso supradiaphragmático e reposição volêmica agressiva para manutenção de débito urinário;
- d. compressões torácicas na recuperação cardiorrespiratória levam a:
  - compressão: aumento da pressão torácica e esvaziamento do coração e do pulmão;
  - descompressão: retomo, com diminuição da pressão torácica e reenchimento do coração e do pulmão.

Os passos para que haja efetividade na compressão da massagem cardiorrespiratória são:

- tábua;
- mão no centro do tórax;

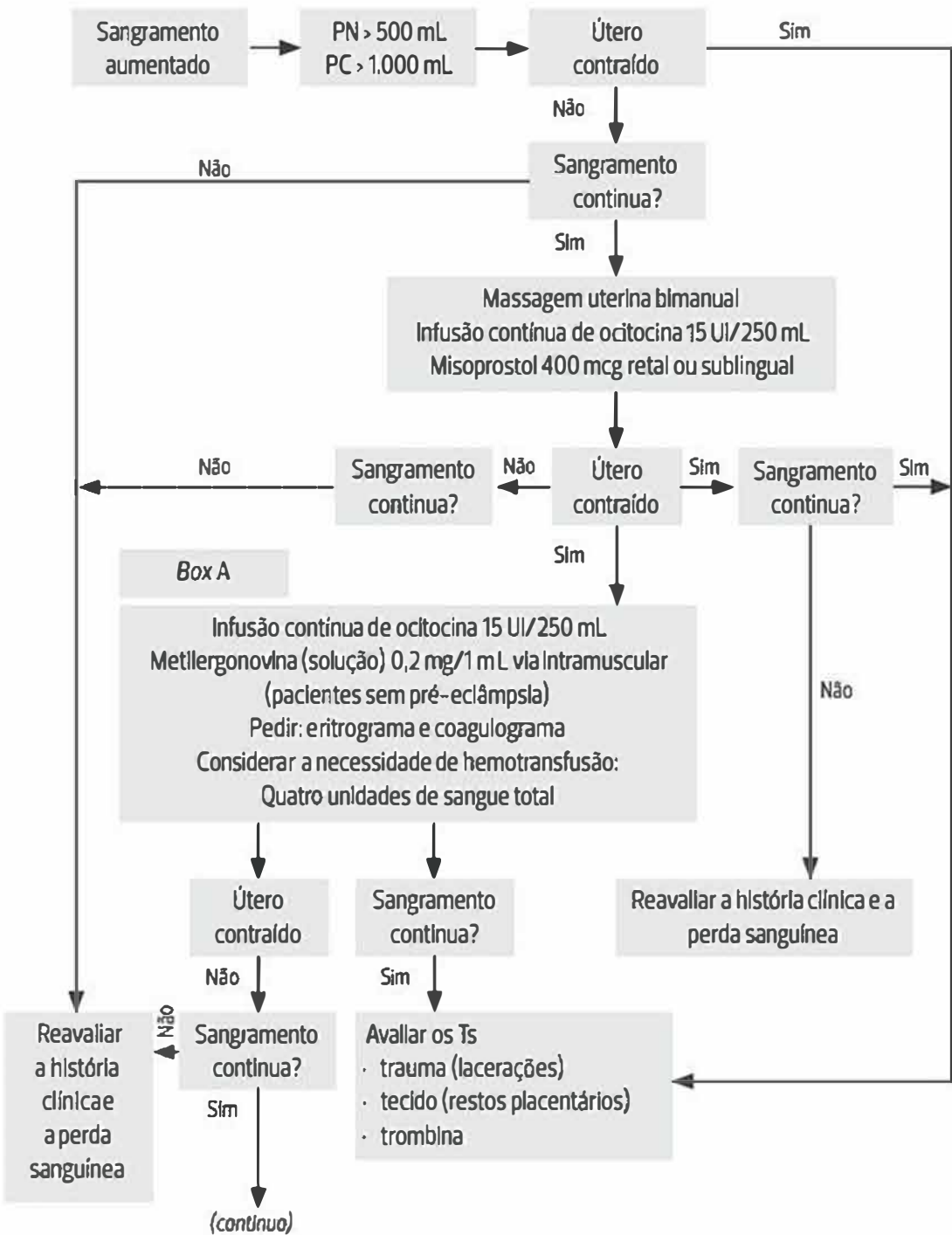


FIGURA 6 Fluxograma completo do atendimento de uma paciente com hemorragia obstétrica.

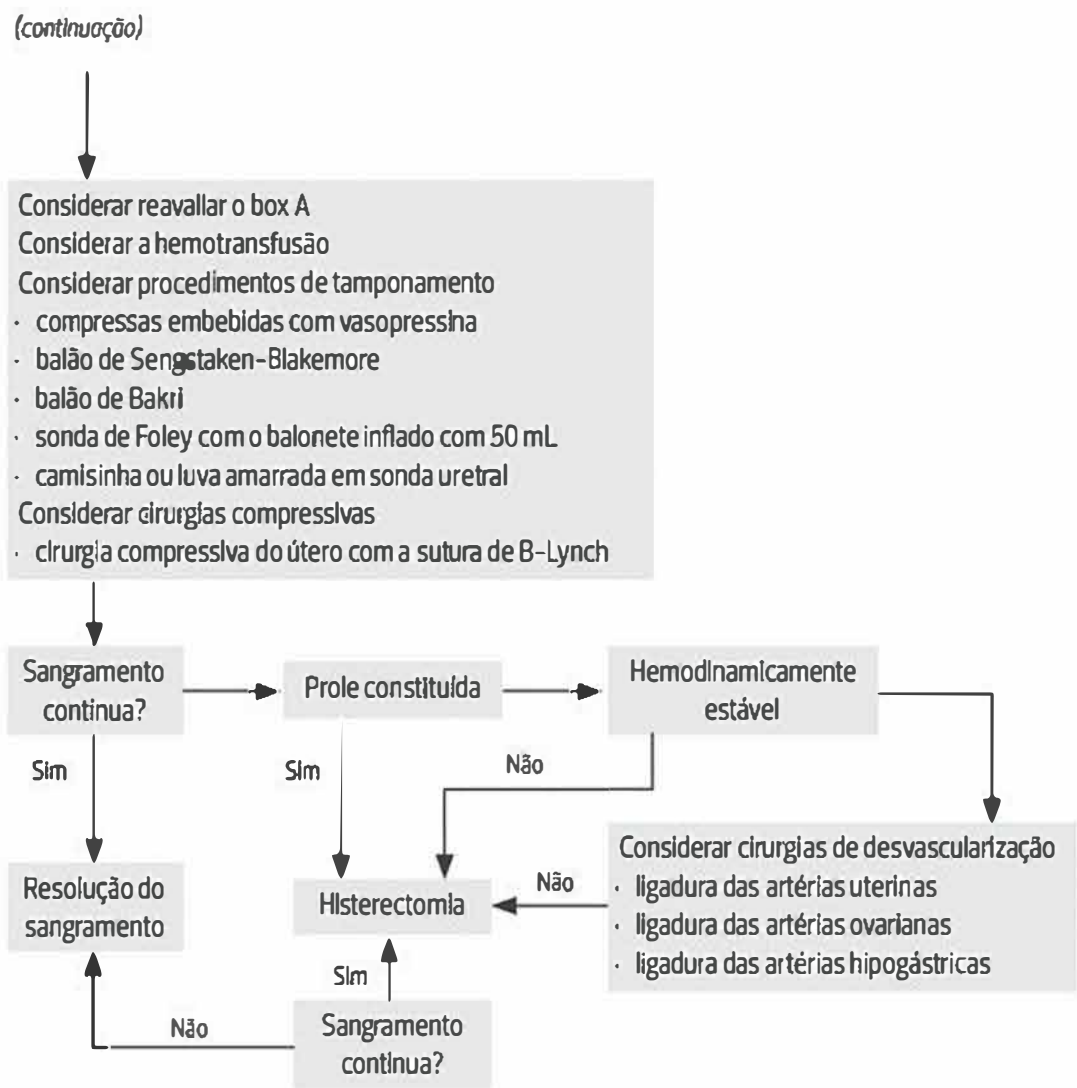


FIGURA 6 Fluxograma completo do atendimento de uma paciente com hemorragia obstétrica.

- mão dominante embaixo;
- afundar tórax em 5 cm;
- retornar à posição original;

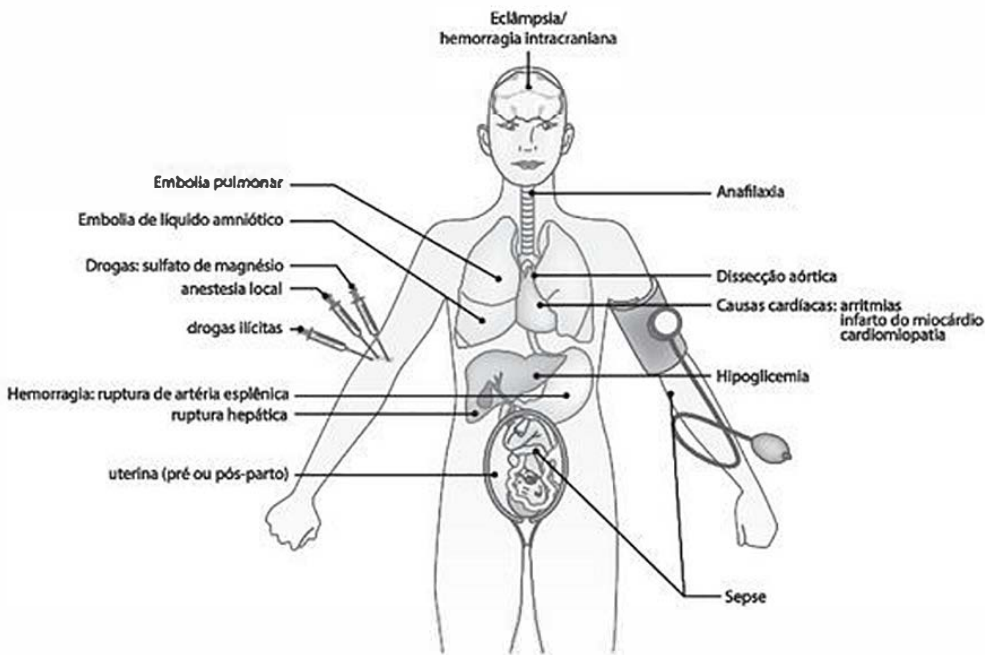


FIGURA 7 Fatores etiológicos da parada cardiorrespiratória.

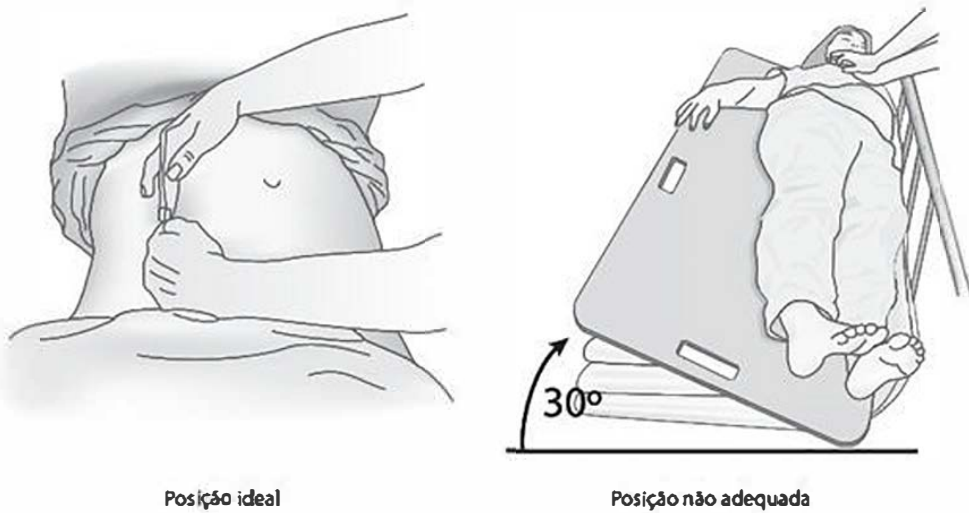


FIGURA 8 Posicionamento com desvio uterino.

- frequência > 100 bpm;
  - alternar o responsável pela compressão a cada 2 minutos.
- e. cesariana de emergência ou *post-mortem* é uma manobra de ressuscitação materna e deve ser realizada quando não ocorre a resposta à ressuscitação cardiopulmonar em até 5 minutos:
- objetivo: facilitar ressuscitação materna; a sobrevida fetal não é a meta inicial. Pode ser indicada mesmo na evidência de óbito fetal;
  - quem faz: qualquer ressuscitador, o ideal é que tenha formação cirúrgica;
  - equipamentos: “um bisturi, um dedo e material para clampear cordão”. Não é necessária anestesia prévia.

Apesar de a sobrevida do recém-nato não ser o fator principal na ressuscitação cardiopulmonar materna, o trabalho de Stephens e Mark (2003) estudou a relação entre o estado neurológico dos recém-nascidos de cesárea *post-mortem* e o tempo de parada cardíaca materna, conforme a Tabela 2.

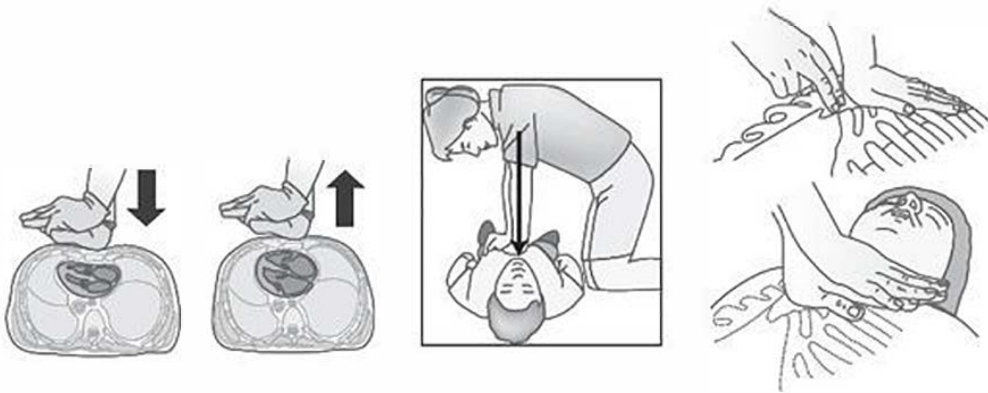


FIGURA 9 Compressões torácicas na recuperação cardiorrespiratória.

**TABELA 2** Resultado neonatal para a ressuscitação cardiopulmonar materna

Intervalo da cesárea e a PCR	N. de sobrevivida dos neonatos	Neonatos neurologicamente Intactos
0 a 5 minutos	45	98%
6 a 15 minutos	18	83%
16 a 25 minutos	9	33%
26 a 35 minutos	4	25%
> 35 minutos	1	0%

A Tabela mostra, claramente, que a melhor situação para a ressuscitação cardiopulmonar materna e o melhor resultado neonatal é a cesárea com até 5 minutos de parada cardiorrespiratória.

**Protocolo de atendimento da eclâmpsia**

Diagnóstico:

- verbalização clara do diagnóstico para a equipe.

Pedir ajuda:

- chamar o obstetra de plantão imediatamente e os enfermeiros;
- chamar o anestesista;
- comunicar o neonatologista.

Medidas gerais durante a convulsão:

- afastar objetos que possam causar lesões.

Medidas após a convulsão:

- posicionar a paciente em decúbito lateral em local seguro;



- acesso venoso: 16 ou 18 gauges;
- inspecionar cavidade oral e aspirar, se necessário;
- oxigênio em máscara a 8 L/min em máscara facial;
- sulfato de magnésio;
- anti-hipertensivo, se necessário;
- posicionar cânula de Guedel (se mantiver inconsciente);
- exames: propedêutica de HELLP, ionograma, coagulograma;
- sonda vesical de demora;
- monitoração materna contínua;
- cardiotocografia contínua.

#### Avaliação pós-abordagem inicial:

- avaliar controle das convulsões;
- avaliar sinais de intoxicação com sulfato de magnésio;
- avaliar parâmetros maternos e fetais;
- solicitar vaga no CTI e comunicar a pediatria;
- avaliar exames laboratoriais;
- avaliar complicações maternas;
- avaliar ultimar o parto ou realizar transferência segura.

### **Protocolo de atendimento da Infecção puerperal**

#### Atividades essenciais:

- identificar o processo infeccioso;
- identificar e diagnosticar os casos de sepse;
- identificar sepse grave;
- iniciar medidas de suporte e antimicrobianos de imediato;
- identificar e otimizar o controle de foco.

## Referências bibliográficas

1. Say L, Souza JP, Pattinson RC. WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(3):287-96.
2. Cecatti JG, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, Camargo RS, Pacagnella RC et al. Brazilian network for the surveillance of maternal potentially life threatening morbidity and maternal near-miss and a multidimensional evaluation of their long term consequences. *Reproductive Health* 2009; 6:15.
3. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD003249.
4. Oboro VO, Tabowel TO. A randomised controlled trial of misoprostol versus oxytocin in the active management of third stage of labor. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23(1):13-6.

# 60 Drogas e gestação

CARLOS ANTONIO BARBOSA MONTENEGRO

ANTONIO RODRIGUES BRAGA NETO

## Introdução

Derrogada a teoria de Hammon, foi-se o tempo em que o útero era considerado uma “torre de marfim” com o conceito totalmente protegido no seu interior, contra qualquer ação nefasta de agentes externos.<sup>1</sup> Estudos experimentais realizados no início do século passado já mostravam que alterações no meio ambiente estavam relacionadas a malformações em animais. Coube, todavia, a Gregg, oftalmologista australiano, a descrição, em 1944, da síndrome rubeólica fetal, demonstrando a influência do fator ambiental na gravidez humana.<sup>2</sup>

Atualmente, são considerados importantes na gênese das malformações os fatores genéticos (20%), cromossômicos (15%), ambientais (10%) – irradiações e infecções (2 a 3%) –, patológicos maternos (1 a 2%), fármacos e outros agentes químicos (4 a 5%) e demais causas multifatoriais (65%).<sup>1</sup>

Nesse contexto, o próprio conceito de teratogênese (*terás* = monstro) também foi alterado. Além do aspecto anatomoestrutural, hoje são consideradas

também as alterações funcionais, a restrição de crescimento, o desenvolvimento psicossomático defasado e as anormalidades de comportamento.<sup>3</sup>

Ainda que a incidência de teratogênese induzida por drogas (*lato sensu*) ou medicamentos (*stricto sensu*) não seja prevalente, parece ser a causa de mais fácil prevenção, pois depende do conhecimento científico fundamentado em evidências e do uso terapêutico racional que idealmente estão concentrados nas mãos dos médicos.<sup>1</sup>

Será objetivo deste capítulo apresentar as relações envolvidas com o uso de drogas e medicamentos na gravidez, suas especificidades e as repercussões no conceito. Ademais, serão arrolados os principais produtos farmacológicos de uso frequente por gestantes e que podem perturbar o desenvolvimento conceitual. A difusão desse conhecimento entre médicos em geral, e obstetras em particular, poderá ajudar no esclarecimento às gestantes e na geração de produtos mais saudáveis e hígidos.

### **Teratogênese e membrana placentária**

A passagem dos fármacos pela barreira placentária está subordinada às mesmas condições das demais membranas do organismo. Assim, o baixo peso molecular, a não associação com seroproteínas e a lipossolubilidade são essenciais para que o medicamento ultrapasse a placenta.<sup>1,4</sup>

A par disso, a placenta atua como complemento metabólico do fígado, pois tem a metade das enzimas encontradas no fígado materno, não só com relação ao sistema P450 microsomal como também quanto a outras enzimas citoplasmáticas, como catecol-O-metiltransferase e monoamino-oxidase.

Além dessas barreiras, foram descritas, no ser humano, uma pequena família de glicoproteínas com quatro membros (MDR1, MDR2, MDR3 e MDR4) e a glicoproteína-P expressa na superfície das células, que envolve absorção, metabolismo, ação de fármacos e tóxicos ambientais, cuja função é exportar

compostos orgânicos do citosol para o meio extracelular. Essa glicoproteína está expressa também no citotrofoblasto da placenta humana.

Esses fatores dificultam a transferência de medicamentos do compartimento materno para o feto. É preciso lembrar que a passagem dos fármacos também está reduzida na vigência de inflamações, de degenerações vasculares ou diante da redução da área de inserção placentária.

### **Repercussões da teratogênese no conceito**

O desenvolvimento do conceito ocorre em três períodos distintos bem conhecidos:

- a. **período de fertilização e nidação:** corresponde às 3 primeiras semanas do desenvolvimento. Está caracterizado por intensa atividade mitótica com as células funcionando, igualmente, em termos de capacidade totipotencial. Agentes tóxicos nesse período normalmente não determinam efeitos teratogênicos, mas a morte do ovo, com consequente abortamento. É o período chamado de “tudo ou nada”;<sup>1</sup>
- b. **período embrionário propriamente dito:** vai de 4 a 8 semanas do desenvolvimento. É a fase de organogênese e o estágio mais sensível às repercussões teratogênicas que, quando sucedem, costumam ser morfológicas e de grande vulto. Período extremamente delicado do desenvolvimento humano, vigora quando a mulher tem apenas 1 semana de atraso menstrual, na maior parte das vezes, não se apercebendo ainda de sua gestação e, conseqüentemente, da gravidade de expor-se a agentes teratogênicos. Nesse período, tem-se o “horário embriopático” propriamente dito (p.ex., a talidomida ministrada entre 35 e 37 dias de gestação determina malformação das orelhas, enquanto a mielia ou focomielia corresponde à exposição entre 41 e 44 dias);<sup>1</sup>

- c. **período fetal:** balizado a partir de 8 semanas ao termo da gravidez. É a fase de desenvolvimento do conceito, menos exposta aos efeitos teratogênicos que, no entanto, se presentes, podem ser morfológicos (de menor monta) ou funcionais. Influências nocivas atuam nesse momento na quantidade e no tamanho celular.<sup>1</sup>

### **Classificação dos fármacos**

Embora projetos para uma melhor classificação dos fármacos em relação aos seus efeitos sobre o conceito estejam em curso avançado, ainda é adotada a classificação da Food and Drug Administration (FDA), que divide os medicamentos nas seguintes categorias:

- **A.** Medicamentos para os quais os estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto quando administrados no primeiro ou nos demais trimestres. A possibilidade de lesão fetal causada por esses medicamentos é remota.
- **B.** Medicamentos para os quais os estudos na reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados no ser humano. Incluem-se nesse grupo aqueles que demonstraram efeitos adversos em animais, mas que não foram confirmados em estudos controlados no ser humano nos vários trimestres.
- **C.** Medicamentos para os quais os estudos em animais revelaram efeitos adversos no feto, mas sem estudos controlados em mulheres. Nesse caso, os fármacos podem ser ministrados somente se o benefício terapêutico justificar o potencial teratogênico.
- **D.** Medicamentos para os quais há evidência positiva de risco fetal humano, porém os benefícios terapêuticos heroicos do uso em gestantes justificam o uso.

- **X. Medicamentos para os quais os estudos em animais e em seres humanos revelaram sobre o conceito efeitos deletérios que ultrapassam o benefício terapêutico almejado.** Esses fármacos estão contraindicados durante a gestação e para mulheres que pretendam engravidar.

Diante da elevada quantidade de medicamentos no mercado brasileiro e da frequente introdução de novas opções terapêuticas, a prescrição médica dentro do binômio fármacos/gravidez não pode ser indiscriminada. É essencial que as informações sejam atualizadas com base em estudos controlados e consensos.<sup>5-7</sup>

De um modo geral, são escassos os conhecimentos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos durante a gestação, considerando as limitações expostas anteriormente e o grande número de fármacos existentes, afora o problema ético de utilização experimental de uma substância em uma gestante. Para grande número de medicamentos, os dados existentes são nulos e procuram-se extrapolar os riscos para o feto com base nos danos possíveis de ocorrer nos indivíduos após o nascimento e nos estudos realizados em animais de experimentação.<sup>4,8</sup>

Deve-se salientar ainda que a classificação dos produtos conforme a FDA é dinâmica, podendo, portanto, ser alterada em decorrência de subsídios fornecidos por estudos controlados.<sup>5-7</sup>

Para uma consulta sobre a segurança dos principais medicamentos usados em obstetrícia, sugere-se a leitura do *Manual de Drogas na Gravidez*, elaborado pela Febrasgo, disponível no link: [http://www.febrasgo.org.br/site/?page\\_id=5839](http://www.febrasgo.org.br/site/?page_id=5839).<sup>9</sup>

### **Farmacodependência e teratogenia**

A gravidez representa um período importante da vida da mulher e do conceito. A sociedade tenta de várias maneiras desencorajar o acesso aos fármacos,

mas o sucesso tem sido muito limitado. A mulher que pretende engravidar tem a obrigação de se preparar para o período gestacional. Representa uma oportunidade para se organizar de modo que possa minimizar os riscos para o binômio mãe-feto. No que se refere à farmacodependência, serão tratadas neste capítulo as chamadas drogas lícitas e ilícitas. Nesse sentido, o esclarecimento é permanente.<sup>110</sup>

Há fármacos e drogas que são consumidos por vontade própria e não por indicação médica. A sociedade tolera ou mesmo aceita alguns deles, como é o caso do tabaco, do álcool e da cafeína. Há outros, porém, que acarretam um custo social importante e ultrapassam de tal maneira os benefícios individuais que são declarados ilegais na grande maioria dos países ocidentais, como a maconha, a cocaína, as anfetaminas, o ácido lisérgico dietilamida, a heroína, o *ecstasy*, além de substâncias inalantes.

### Drogas lícitas

Consideram-se drogas lícitas socialmente aceitas no Brasil: o tabaco, o álcool e a cafeína. A utilização durante o período pré-concepcional e o ciclo grávido-puerperal merece sérias ponderações. São drogas normalmente não terapêuticas, de uso comum, todas legais e disponíveis livremente.

#### Tabaco

Fazer uso do tabaco durante a gestação pode ser muito prejudicial para a mãe, bem como para o desenvolvimento ou mesmo, algumas vezes, para a sobrevivência do conceito. Muitas mulheres em idade reprodutiva são fumantes. Mesmo sabendo que o fumo na gravidez é prejudicial, apenas algumas optam pela interrupção do hábito.

A fumaça do tabaco contém mais de 4.000 componentes químicos, sendo os mais conflitantes com a gravidez a nicotina, o monóxido de carbono, o cia-



neto e os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, como o alcatrão, considerado cancerígeno, além de metais pesados e outros contaminantes. A inalação, mesmo de maneira passiva, é prejudicial. Estudos realizados com fumantes passivas, tanto em casa como no ambiente de trabalho, demonstraram maior risco de prematuridade ou recém-nascidos de baixo peso.<sup>1</sup>

A larga variedade de efeitos adversos que se associa ao consumo de cigarros pelas gestantes pode ter etiologia diversa, mas alguns estudos sugerem que a placentação anormal pode ser ponto convergente; várias funções placentárias ficam comprometidas, elevando o risco para a gestação dessas mulheres.<sup>11</sup>

Dependendo da quantidade de cigarros, pode ocorrer bradicardia fetal quando a mãe está fumando, o que se justifica pela hipóxia fetal mais prolongada ou taquicardia transitória com a diminuição da variabilidade dos batimentos. No entanto, o efeito agudo mais consistente do fumo sobre o comportamento fetal é a redução da quantidade de movimentos. Observou-se que recém-nascidos de mães tabagistas apresentam taxas mais elevadas da síndrome de morte súbita infantil. A exposição da gestante não fumante à fumaça do tabaco no ambiente de trabalho foi associada a reduções do peso ao nascimento entre 25 e 90 g.<sup>12</sup>

Na impossibilidade da suspensão do hábito de fumar durante a gravidez, recomenda-se que não seja ultrapassado o limite de 6 a 10 cigarros por dia; a suspensão, antes da concepção e durante a gestação, reduz o risco para o feto.

Em síntese, a mulher que pretende engravidar tem de estar consciente de que os efeitos do tabaco na gestação estão fundamentados em estudos clínicos, fisiológicos, experimentais e epidemiológicos, abrangendo milhões de nascimentos. O tabagismo na gravidez aumenta a incidência de abortamentos espontâneos, retardo do ganho do peso materno, crescimento intrauterino restrito, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, rotura prematura de membranas, trabalho de parto pré-termo, diminuição dos

movimentos fetais com eventual óbito fetal ou redução no índice de Apgar, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e aumento de morbidade e mortalidade neonatais.<sup>12</sup> Os efeitos provocados pelo fumo na gravidez comprometem o feto, mas a capacidade de produzir danos e sua intensidade vão depender da quantidade de consumo de tabaco, da eventual adaptação fetal e da capacidade de reserva dos diferentes sistemas individuais. Dessa maneira, campanhas contra o uso do tabaco devem continuar a pressionar a consciência das futuras mães e mesmo dos pais e amigos que com ela convivem.<sup>1,11,12</sup>

#### Álcool etílico/etanol

O tema que envolve o álcool e a gravidez é polêmico – vai desde a ingestão módica até a tolerância zero. Seus efeitos na gravidez dependem da idade gestacional, da quantidade ingerida e do tempo de uso.

Desde 1973, é relatado o padrão definido de malformações nos filhos de alcoólatras denominado síndrome alcoólica fetal (SAF). O termo é utilizado para descrever os efeitos comumente observados nos filhos de mães que tiveram intenso consumo de bebidas alcoólicas durante a gravidez. A SAF depende da população estudada e está estimada entre 1/300 e 1/2.000 nascidos vivos, esperando-se entre 30 e 40% de descendentes de mães alcoólatras com a síndrome completa. A verdadeira incidência deve ser muito maior, porque o diagnóstico pode se estender por muitos anos. A mortalidade nos casos de SAF pode chegar a 17%.<sup>13</sup>

A SAF completa consiste em anormalidades em três áreas, com uma 4ª área frequentemente envolvida: (1ª) dismorfologia craniofacial, (2ª) deficiências de crescimento pré-natal e/ou pós-natal, (3ª) disfunção do sistema nervoso central e (4ª) várias outras anormalidades. Outros problemas incluem defeitos congênitos e renogenitais e também hemangiomas em aproximadamente metade dos casos.<sup>14</sup>

A manifestação mais frequente é o crescimento intrauterino restrito, presente mesmo nas formas incompletas.

Filhos de mães que bebem moderadamente podem apresentar achados limítrofes da SAF, embora o risco de beber durante a gestação esteja sempre presente. Constata-se também no recém-nascido a síndrome de abstinência materna, podendo chegar ao *delirium tremens* ou mesmo a convulsões.

O etanol é, portanto, agente teratogênico e o seu uso durante a gravidez, em especial durante os 2 meses após a concepção, está associado com risco importante para o feto e para o recém-nascido. Por tudo que aqui foi exposto, não há dúvida de que a alta ingestão materna está relacionada com a SAF. Seu uso, mesmo que moderado, pode estar relacionado com a presença de abortamentos espontâneos, alterações do desenvolvimento e com a disfunção comportamental da criança. Deve-se realçar que, ainda nos dias de hoje, um nível seguro de consumo de álcool pela mãe na gravidez não foi estabelecido. Assim, o mais seguro para mulheres que estão grávidas, ou que planejam engravidar, é a abstinência desse produto e de seus derivados.<sup>1,13,14</sup>

### Caféina

Em 1980, a FDA manifestou advertência para que as gestantes limitassem o uso da caféina, mas os estudos posteriores mostraram resultados conflitantes e de difícil interpretação.<sup>1</sup>

A quantidade de caféina de uso comum varia muito dependendo da bebida, porém quantidades consumidas de modo moderado aparentemente não apresentam maiores problemas para o feto. Usada dessa maneira, não se conseguiu provar a ocorrência de malformações congênitas, abortamentos espontâneos, prematuridade e baixo peso ao nascimento. Em altas doses, porém, pode estar relacionada com abortamentos espontâneos, maior dificuldade em engravidar e infertilidade.<sup>15</sup>

O que se observa na prática clínica é que a ingestão de duas xícaras de café cafeinado por dia não fará mal durante a gestação, desde que não haja associação com outras drogas (tabaco, álcool). O assunto ainda permanece em aberto.<sup>15</sup>

### Drogas Ilícitas

#### *Maconha/ Cannabis, hashish, marijuana*

Droga alucinógena, a maconha é a substância ilícita mais consumida pelas mulheres em idade gestacional. Seu uso por gestantes é relativamente comum, de 3 a 16%, ou bem mais, principalmente nas primeiras semanas, quando a gravidez é ainda ignorada, além do fato de muitas pacientes negarem o consumo por ser droga ilícita. Permanece sem resposta a dúvida de que a droga seja um agente teratogênico para o ser humano.<sup>1</sup>

Pode-se dizer que o uso da maconha na gravidez tem sido conflitante no que diz respeito ao tempo da gestação, à qualidade e à duração do trabalho de parto, ao crescimento fetal e aos defeitos congênitos e ao neurocomportamento do recém-nascido. Nenhum padrão de malformações foi observado para ser considerado característico da exposição materna.<sup>16</sup>

De maneira geral, pode-se dizer atualmente que não parece haver associação significativa entre o uso de maconha durante a gravidez e o aumento da incidência de abortamentos, a redução do índice de Apgar ou a frequência mais elevada de anomalias congênitas maiores nos conceptos.<sup>17</sup>

Pesquisas adicionais, principalmente estudos de longa duração envolvendo crianças expostas, são requeridas antes de uma conclusão final.<sup>1</sup>

#### *Cocaína*

A cocaína é substância moderadamente hidrofílica. Esta característica bioquímica lhe confere a propriedade de atingir níveis na circulação placentária

até mesmo maiores do que os maternos pela retenção coriônica, ainda que a demora no processo de transferência seja muito maior do que a observada nas substâncias lipofílicas. O problema principal na avaliação dos efeitos reais da cocaína nas gestantes é o fato de muitas serem consumidoras de outras drogas.<sup>1</sup>

Muito importante é o consumo da cocaína de base livre ou *crack*, de custo inferior. O *crack* é o resultado de técnica desenvolvida nos anos de 1970 com a utilização de produtos químicos altamente inflamáveis ou tóxicos, como éter, benzeno, água sanitária, junto com amoníaco ou hidróxido de sódio, para converter o cloridrato de cocaína, a forma refinada da droga, em cristais de cocaína de base livre. Trata-se de produto muito mais deletério à gestação. Sua absorção pelos pulmões leva rapidamente a níveis muito elevados de cocaína. A literatura relata a ocorrência de rotura uterina com o uso do *crack* pela potência de desencadear contrações.<sup>18</sup>

Quando se comparam o peso ao nascimento e os sinais neurológicos adversos, eles são mais graves em crianças cujas mães eram usuárias de *crack* (*crack babies*) em relação às expostas a outras formas de cocaína. Grávidas usuárias de *crack* têm 3,6 vezes mais partos prematuros, mais retardo de crescimento fetal e mais rotura prematura de membranas do que as do grupo controle. Um grave problema que ocorre com a cocaína é a adulteração, em que é incluída uma série de produtos como laxantes, aspirina, açúcar, tetracaína, talcos, entre outros. Ao adicionar água de bateria de carro, ácido sulfúrico, querosene, gasolina, benzina, metanol, cal virgem, éter e pó de giz, forma-se a merla, uma droga muito mais destrutiva que o *crack*, porque pode causar hemorragia cerebral, alucinações, delírios, convulsões, infarto do miocárdio e morte (custa menos que o *crack*, que já é mais barato que a cocaína).<sup>18</sup>

Diversas pesquisas constataram deficiência cognitiva e de desenvolvimento neuromotor nos primeiros 2 anos de crianças filhas de mães usuá-

rias de *crack*, além de atraso no aprendizado escolar e outros quadros menos exuberantes, caracterizando os *crack babies*.<sup>19</sup>

Assim, relacionam-se ao uso da cocaína na gravidez abortamento espontâneo, crescimento intrauterino restrito (25 a 30%), trabalho de parto pré-termo (25%), rotura prematura de membranas (20%), descolamento prematuro de placenta (6 a 8%), óbito fetal tardio, crise hipertensiva confundida com pré-eclâmpsia, movimentação fetal excessiva e síndrome de abstinência neonatal.<sup>20</sup>

São descritas, ainda, anormalidades congênitas envolvendo sistema geniturinário, coração, membros e face, por isso o abuso da cocaína deve ser considerado teratogênico. O mecanismo exato pelo qual a cocaína induz a malformações é incerto até o momento, mas pode estar relacionado à vasoconstrição placentária e à hipoxia fetal produzida pela droga, com roturas vasculares intermitentes e isquemia causando danos fetais.<sup>1,20</sup>

### Substâncias inalantes

Os três principais tipos de inalantes são os solventes orgânicos, os nitritos voláteis e o óxido nitroso. Entre as substâncias inalantes, uma das mais comuns é a "cola de sapateiro". Trata-se de solvente, de uso comum entre os jovens, à base de tolueno, principal substância desses produtos, incriminada pela presença de malformações fetais no sistema nervoso central. Observam-se mortalidade materna e fetal aumentada, alguns casos com hipopotassemia (alterações renais), hipomagnesemia, hipofosfatemia, diminuição do bicarbonato sérico, retardo de crescimento e microcefalia fetal e na infância, placenta prévia, morte perinatal e defeitos faciais, semelhantes aos da SAF. Essas substâncias podem ocasionar acidose tubular renal na mãe e também no recém-nascido.<sup>1</sup>

### Anfetaminas

O uso por indicações médicas não acarreta risco significativo para o feto no que diz respeito a anomalias congênitas. Não parecem ocasionar teratogenicidade humana; alguns sintomas podem ser observados nos recém-nascidos, mas o acompanhamento não mostrou sequelas em longo prazo, embora mais estudos mereçam ser avaliados.<sup>1</sup>

O uso ilícito materno, por outro lado, apresenta risco significativo para o feto e para o recém-nascido, que inclui crescimento intrauterino restrito, parto prematuro e elevação da morbidade materna, fetal e neonatal. No entanto, como acontece com outras drogas utilizadas de maneira abusiva, devem-se levar em consideração outros prováveis fatores, como o uso de múltiplas drogas, estilo de vida e saúde materna debilitada. Foram descritas lesões cerebrais em recém-nascidos, *in utero*, que parecem diretamente relacionadas às propriedades vasoconstritoras das anfetaminas.<sup>1,21</sup>

### Ácido lisérgico dietilamida

É uma droga alucinógena sintética psicotomimética e não tem indicação legal no Brasil. A passagem do ácido lisérgico dietilamida (LSD) através da placenta humana não tem sido estudada. O seu peso molecular, de mais ou menos 323 g/mol, é suficientemente baixo e deve passar para o feto. Experiências mostraram que o LSD puro não causa anomalias cromossômicas, abortamento espontâneo nem malformações congênitas. A descrição de anormalidades congênitas com o uso do LSD deve-se, provavelmente, ao fato de que o seu uso ilícito possa estar associado ao de outras drogas. Não há publicação de anomalias fetais. As observações continuam, e o tema permanece em aberto.<sup>1</sup>

### Heroína

A heroína é um narcótico analgésico agonista com ação eletiva para o córtex cerebral. É um alcaloide do ópio, assim como a morfina e a codeína. A droga atravessa rapidamente a placenta, atinge o feto 1 hora após a administração, e a supressão na mãe causa sintomatologia no feto, podendo ocorrer morte por aspiração de mecônio.<sup>1</sup>

Quando uma viciada em narcóticos engravida, o que representa sinal de alerta, devem-se esperar importantes intercorrências na gravidez. É fundamental o diagnóstico precoce para que se instituem cuidados médicos e psicológicos adequados. Entre as complicações obstétricas, encontram-se crianças de baixo peso, prematuridade e sintomas de abstinência de difícil manuseio, às vezes com óbito materno e/ou fetal. É importante se estar atento para a presença concomitante de doenças venéreas, aids, hepatites, bem como de outras doenças.

Na orientação durante a gestação, é muito importante a privação da droga, mesmo sabendo que a sua suspensão poderá provocar irritabilidade uterina, aumentando a incidência de abortamentos e de partos prematuros, não se aconselhando fazê-la no terceiro trimestre, especialmente nas últimas 8 semanas, com o risco de levar o feto a sofrimento fetal com aspiração de mecônio. Portanto, a desintoxicação é possível e desejável, embora difícil. A suspensão é realizada pela substituição com metadona, poderoso narcótico sintético de longa duração, com o que seriam minimizados os sinais de privação da mãe e do concepto e seriam menores os índices de recém-nascidos de baixo peso.<sup>1,22</sup>

As principais características dos recém-nascidos de mães viciadas são: maturidade hepática acelerada, com baixo índice de icterícia; baixa incidência de membrana hialina após 32 semanas de gestação; índice de Apgar normal; recém-nascido de baixo peso e pequeno para a idade gestacional.



Com a privação do uso do narcótico, aparecem sintomas em aproximadamente 85% dos casos no espaço de 48 horas até 6 dias, cuja incidência está relacionada com a dose diária e com o tempo de vício materno, sendo os sinais mais frequentes: hiperatividade, dificuldade respiratória, febre, diarreia, secreções mucosas, sudorese, convulsões, bocejos e arranhaduras na face. Pode haver presença de mecônio no líquido amniótico, elevação nos níveis fetais de magnésio no soro, aumentando os índices de mortalidade perinatal, que podem superar os 37%.<sup>1,23</sup>

### *Ecstasy*

Também conhecido como “pílula do amor”, “love” ou “Eva”, o 3,4-metile-nedioximetanfetamina (MDMA) é um estimulante central. Quimicamente, é membro das classes de drogas pertencentes às anfetaminas.<sup>1</sup>

Entre grávidas que usam *ecstasy*, mais de 1/3 delas relataram problemas psiquiátricos e emocionais, eram jovens, solteiras, com morbidade psicológica e apresentavam uma série de fatores de risco que poderiam comprometer a gravidez e o feto. Faziam uso regular de outras drogas, como tabaco e altas doses de álcool, e apresentavam elevado índice de gravidez não planejada.<sup>1</sup>

Embora não haja informações de passagem pela placenta, sabe-se que outras anfetaminas atravessam a placenta humana com rapidez. Além disso, o peso molecular relativamente pequeno (mais ou menos 179 g/mol) sugere que passe para o feto. O uso de anfetaminas sob condições controladas, bem como o estudo do *ecstasy* em animais e o de anfetaminas no tratamento de doenças humanas, sugere que esses agentes não sejam teratogênicos quando usados isoladamente e não causem, clinicamente, toxicidade significativa. No entanto, não é o que se observa na prática, pois o *ecstasy* não é usado sob condições controladas. Estudos com fetos expostos ao *ecstasy in utero* indicaram que a droga pode estar associada com significativo aumento do

risco de defeitos congênitos; entre eles, anomalias cardiovasculares (26%) e musculoesqueléticas (36%).<sup>1,24</sup>

### Substâncias tóxicas persistentes

As substâncias tóxicas persistentes, como poluentes ambientais, são responsáveis por efeitos adversos no desenvolvimento e na saúde das crianças. Fetos em crescimento e recém-nascidos são especialmente sensíveis aos efeitos tóxicos de vários materiais pesados e outros poluentes químicos encontrados no ar ou nos alimentos consumidos. Essas substâncias podem exercer efeitos tóxicos por décadas, em virtude da resistência à degradação. As crianças podem ser atingidas ainda quando submetidas à exposição intrauterina, por meio do aleitamento materno ou do cordão umbilical.<sup>1,25</sup>

A maior parte das pesquisas e do monitoramento sobre substâncias químicas tem ressaltado principalmente os pesticidas, o grupo do DDT e seus metabólicos: lindano e análogos clodienos; compostos industriais e compostos derivados como dioxinas e PCB (bifenis policlorinados), bem como metais pesados: mercúrio, chumbo, cádmio e níquel (relacionados com atividades industriais e mineração de ouro).<sup>1</sup>

Os efeitos de poluentes ambientais orgânicos são frequentemente discretos, por suas concentrações reduzidas, sem resultar em sintomas tóxicos agudos. É esperado efeito a longo prazo, possivelmente transgeração, nos sistemas neurológico e reprodutivo. Esses efeitos são confundidos com outros fatores, podendo ser de difícil avaliação, mesmo em estudos epidemiológicos de longa duração em grandes populações. Existe crescente preocupação mundial de que a exposição a essas substâncias tóxicas persistentes seja responsável por efeitos deletérios graves no desenvolvimento do sistema nervoso central durante o estágio fetal, resultando em diminuição do quociente de inteligência e em problemas comportamentais.<sup>1,25</sup>

### Merúrio

A descoberta da causa da doença de Minamata, relatada em 1950 e que acometeu moradores da baía do sudeste do Japão, colocou em destaque o efeito tóxico do mercúrio depositado no peixe consumido como alimento. Esse metal era proveniente de uma fábrica de plásticos ali localizada. Quase 700 casos de anomalias foram relatados em 18 anos, incluindo crianças, e muitos dos conceitos nasceram com lesão do sistema nervoso, como paralisia cerebral, coreia, ataxia, tremores, confusão e convulsão, retardo mental e coma. A maioria das mães não apresentava sinais típicos da doença. O mercúrio, tanto por via placentária quanto pelo aleitamento materno, atinge o conceito em concentração superior à existente na gestante, no sangue e no tecido cerebral.<sup>1</sup>

### Arsênico

Quando puro, é praticamente atóxico, mas na presença do ar oxida-se, formando compostos venenosos. Os acidentes com o arsênico vinculam-se ao seu largo emprego nos laboratórios, na agricultura, na composição de substâncias letais para animais daninhos, nas fábricas de flores artificiais, etc.

A intoxicação aguda, pela via digestiva, produz grave inflamação hemorrágica de todo o tubo gastrointestinal. As lesões encontradas no envenenamento crônico aparecem, sobretudo, na pele (pigmentação e queratinização extremas) e no sistema nervoso, com desordens mentais e paralisias dos nervos periféricos causadas pela neurite.

Na gravidez, a intoxicação aguda provoca a morte do conceito. Foram relatados, também, alguns casos de abortamento. O arsênico elimina-se com facilidade pelo leite.<sup>1</sup>

### Chumbo

São intoxicações do tipo profissional, ou por acidente, e constituem o saturnismo.

Na mulher, surgem distúrbios do ciclo menstrual e esterilidade; quando grávidas, parecem ter menor resistência ao tóxico. O saturnismo determina lesões nas vilosidades coriais, que se refletem no organismo do conceito. A ação direta sobre seus tecidos, condicionando-lhe a morte, é resultante da impregnação do chumbo ou de seus derivados, que se localizam, preferencialmente, nas zonas de calcificação provisória dos ossos, no fígado, no rim, na parede intestinal e no cérebro. São comuns o abortamento, o parto prematuro e a morte do feto; os recém-nascidos, em geral hipotróficos, mais tarde apresentam epilepsia e retardamento mental.

Permanecem conflitantes as evidências a respeito dos possíveis efeitos teratogênicos do chumbo. Ele parece atuar sobre as gônadas e sobre o ovo apenas na vigência da intoxicação, uma vez que, suprimindo seu contato, a paciente poderá voltar a conceber e gestar normalmente.

Toda gestante exposta à intoxicação saturnina, mesmo sem qualquer sintomatologia clínica, deve ser afastada, imediatamente, de substâncias que contenham chumbo, desde o início da gravidez até o término do aleitamento.<sup>1</sup>

### Cádmio

Deve ser evitado durante a gravidez e a amamentação. Supõe-se que aumente o risco de desenvolvimento de osteoporose nos recém-nascidos. Vegetais e cereais são a maior fonte desse metal.<sup>1</sup>

### Dioxinas

Os derivados da dioxina, utilizados como herbicidas e preservativos de alimentos, são substâncias muito tóxicas, capazes de determinar abortamento, nati-

mortalidade e malformações congênitas. O leite materno em mulheres intoxicadas contém níveis significativo de dioxina; os seus derivados são poderosos agentes teratogênicos em animais de experimentação, incluindo os primatas.<sup>1</sup>

#### Bifenis

Aplicados na indústria do plástico e como comburentes, quando ingeridos acidentalmente juntamente com alimentos contaminados por grávidas e lactantes, podem determinar recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, com pele de coloração escura, defeitos oculares e outros. Excretados no leite materno, promovem nos lactentes hipotonia e apatia e muitos apresentam, mais tarde, irrupção prematura dos dentes e hipertrofia das gengivas.

Baixo peso ao nascer e retardo no crescimento têm sido associados com altos níveis de bifenis e dioxinas em estudos com animais de experimentação, em crianças nascidas de mães expostas acidentalmente a altos níveis de contaminantes orgânicos e em crianças nascidas de mães que consumiram peixes contaminados com bifenis.<sup>1</sup>

#### Pesticidas

Cerca de 1/3 dos 1.500 ingredientes ativos de pesticidas registrados é tóxico, e 1/4, mutagênicos e carcinogênicos. Uma vez presentes nos alimentos, seus resíduos, impossíveis de eliminar, causam esterilidade e anomalias congênitas e muitos são transmitidos pelo leite materno.

Não são poucas as dúvidas sobre os efeitos da exposição crônica aos pesticidas nas funções da reprodução. Alguns investigadores acreditam que há poucas evidências de que essa exposição resulte em perdas fetais mais elevadas ou malformações. Outros encontraram aumentados os riscos de mortalidade fetal e neonatal e de defeitos congênitos, após a exposição materna e paterna aos agentes pesticidas.<sup>1,26</sup>

A exposição materna e paterna aos pesticidas parece estar vinculada a risco elevado de natimortos e de recém-nascidos de baixo peso. Os pesticidas inibidores da acetilcolinesterase e os inseticidas e herbicidas que fazem baixar os níveis dessa substância nos tecidos do conceito foram incriminados por decessos fetais e malformações congênicas. O contato humano com inseticidas e pesticidas não é raro; a exposição ocorre em setores agrícolas, industriais e nas residências (DDT, clordano, lindano, paration).<sup>1</sup>

### **Benzol**

Várias profissões expõem a mulher ao benzolismo. A intoxicação benzoica produz, essencialmente, síndrome hematológica complexa, caracterizada por anemia aplástica, púrpura e leucopenia com granulocitopenia. Além dos tipos graves, agudos, quase sempre mortais, existem outros, crônicos, que se apresentam sob a feição de anemia moderada e síndrome purpúrica frustra. A gestação, em geral, agrava as manifestações clínicas do benzolismo, que, por sua vez, influencia a gravidez, favorecendo abortamentos e tornando mais frequentes as hemorragias do secundamento.<sup>1</sup>

### **Fósforo**

Consegue ultrapassar a barreira placentária, determinando o óbito do conceito e sua expulsão. A intoxicação é, na maioria das vezes, lenta. As gestantes que trabalham em fábricas de fósforo apresentam, frequentemente, produtos mortos e abortamentos de repetição.<sup>1</sup>

### **Caso clínico**

Paciente de nome e idade ignorada é trazida pela ambulância do SAMU para a emergência obstétrica com dores abdominais. A ambulância foi acionada por comerciantes do centro da cidade, próximo a uma grande "crackolândia".

Eles observaram uma moradora de rua, supostamente grávida pelo volume abdominal, pedindo ajuda e dizendo que “estava para dar à luz”. Ao chegar à maternidade, a paciente relatou não ter feito consultas de pré-natal (nenhum exame de rotina ou mesmo ultrassonografia). Ignorava a data da última menstruação, mas queixava-se de dores pélvicas. Afirmou ter fumado 3 pedras de *crack* apenas naquele dia e ter ingerido bebida alcoólica e cheirado cola de sapateiro.

Ao exame físico, encontrava-se com delírios persecutórios, hipocorada 2+/4+, anictérica, acianótica, taquipneica (FR = 25 irpm) e taquicárdica (110 bpm), afebril (axilar: 36,9°C). Pressão arterial de 170 x 110 mmHg. O abdome estava protuso, e à palpação constatou-se útero gravídico, lenhoso, com feto longitudinal, em apresentação cefálica. O fundo de útero media 32 cm. Não se auscultaram batimentos cardíacos fetais ao sonar Doppler.

Ao exame pélvico especular, notou-se sangramento vermelho escuro transvaginal. Ao exame pélvico, o colo encontrava-se 100% apagado, com 6 cm de dilatação, com membranas íntegras e protusas.

Foi feito diagnóstico clínico de descolamento prematuro de placenta com feto morto em paciente com crise hipertensiva grave.

A paciente foi encaminhada para o centro obstétrico. Foram prescritos nifedipina e sulfato de magnésio. Foi solicitada a rotina laboratorial para pré-eclâmpsia. A paciente foi sondada e submetida à amniotomia, sucedida por um parto em alude, com nascimento de concepto feminino, pesando 2.000 g, sem sinais aparentes de vida, entregue à neonatologia, que constatou morte fetal recente. O útero apresentou boa contratilidade e expulsou a placenta com hematoma retroplacentário, confirmando o diagnóstico de descolamento prematuro de placenta.

A pressão arterial logo se normalizou, e os exames da rotina de pré-eclâmpsia estavam todos dentro dos parâmetros da normalidade.

O diagnóstico definitivo dessa paciente foi crise hipertensiva causada pelo uso de subprodutos da cocaína, determinando descolamento prematuro de placenta e morte fetal.

No puerpério imediato, a paciente foi submetida à inibição farmacológica do aleitamento, sendo solicitado acompanhamento conjunto pela psiquiatria, que iniciou metadona para o controle dos sintomas decorrentes da crise de abstinência.

### **Considerações finais**

O lançamento de um novo medicamento é sempre precedido de testes de toxicidade em animais em período de prenhez para a determinação da capacidade teratogênica de seu princípio ativo. Ocorre que, com vários fármacos, não há nenhum paralelismo estreito entre a potencialidade teratogênica para os animais de laboratório e o ser humano. A talidomida não apresentou testes teratológicos positivos em camundongos e ratos; entretanto, exerce grande ação teratogênica em doses não tóxicas para o humano comum. Exemplo contrário foi verificado em relação ao ácido acetilsalicílico, que produz efeito teratogênico em fetos de ratos e camundongos, não sendo comprovados os efeitos dessa natureza no ser humano.<sup>1</sup>

A avaliação da teratogênese de uma substância medicamentosa na espécie humana é difícil de ser realizada, considerando que existe um risco natural de 2 a 3% de anomalias fetais na população. Isso torna necessário o acompanhamento de um número significativo de gestantes e do produto da concepção que tenham sido submetidos à ação do fármaco, comparando com um grupo-controle que não tenha usado o medicamento, para que sejam obtidos resultados estatisticamente válidos sobre a segurança ou não do fármaco. E mais, a avaliação do efeito nocivo da substância no conceito deveria abranger tanto as anomalias morfológicas evidentes (dismorfogê-



se *major* ou teratogênese *sensu stricto* = capacidade de produzir monstros congênitos) como aquelas ocultas, funcionais e mínimas (p.ex., baixo peso ao nascer, surdez, distúrbios mentais, etc.), as quais, por vezes, necessitam de longo acompanhamento da criança para serem detectadas. Em termos práticos, pouco se conhece sobre avaliações desse tipo.

A FDA, estabeleceu uma classificação dos medicamentos segundo a potencialidade e o risco de causar dano fetal. Essa classificação vem recebendo críticas por ser ambígua, não esclarecedora em vários aspectos e não ser atualizada. A Sociedade de Teratologia dos Estados Unidos, atualmente, condena essa classificação, indicando o seu abandono. Ainda assim, essa avaliação tem sido utilizada na bula dos medicamentos para advertir o usuário sobre a possibilidade ou não de risco fetal com o uso do fármaco, sendo ainda uma importante fonte de consulta e orientação para médicos e pacientes.<sup>1</sup>

Por fim, vale salientar o cuidado que a pré-natalista deve ter em abordar o consumo de drogas lícitas e ilícitas – das recreativas até as de maior potencial tóxico, a fim de garantir a segurança do conceito.

## Referências bibliográficas

1. Kulay Jr L, Quintino MP, Mathias CV, Nakamura UM. Efeitos iatrogênicos de medicamentos e de imunizações. Farmacodependência. Infortunística. In: Montenegro CAB, Rezende-Filho J (eds.). Rezende obstetrícia. 12.ed. Rio de Janeiro: Gen, 2013. p.783-806.
2. Medeiros SF. Drogas na lactação. In: Benzecry R. Tratado de obstetrícia. FEBRASGO. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.
3. Kulay Jr L, Kulay MNC, Lapa AJ. Drogas na gravidez e na lactação. Barueri: Manole, 2006.
4. Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U, Baud D, Guidi M, Eap CB, et al. Pharmacokinetic alterations in pregnancy and use of therapeutic drug monitoring. Therapie 2014;69(3):223-34.
5. Van Gelder MM, de Jong-van den Berg LJ, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review of the evidence on human risks. Hum Reprod 2014;29(1):168-83.

6. Etwel F, Hutson JR, Madadi P, Gareri J, Koren G. Fetal and perinatal exposure to drugs and chemicals: novel biomarkers of risk. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:295-315.
7. Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labelling: retirement of risk categories. *Pharmacotherapy* 2014;34(4):389-95.
8. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014;5:65.
9. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de drogas na gravidez. Disponível em: [http://www.febrasgo.org.br/site/?page\\_id=5839](http://www.febrasgo.org.br/site/?page_id=5839). Acessado em: 21 jan 2015.
10. Lamy S, Delavene H, Thibaut F. Licit and illicit substance use during pregnancy. *Rev Prat* 2014;64(3):317-20.
11. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2014;179(7):807-23.
12. Hawsawi AM, Bryant LO, Goodfellow LT. Association between exposure to secondhand smoke during pregnancy and low birthweight: a narrative review. *Respir Care* 2015;60(1):135-40.
13. Esper LH, Furtado EF. Identifying maternal risk factors associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(10):877-89.
14. Dörrie N, Föcker M, Freunschütz I, Hebebrand J. Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(10):863-75.
15. Jahanfar S, Jaafar SH. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006965.
16. Coscas S, Karila L. Cannabis and pregnancy. *Rev Prat* 2013;63(10):1433.
17. Huizink AC. Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;52:45-52.
18. Behnke M, Smith VC, Committee on Substance Abuse, Committee on Fetus and Newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* 2013;131(3):e1009-24.
19. Wendell AD. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(1):91-6.
20. Cain MA, Bornick P, Whitman V. The maternal, fetal, and neonatal effects of cocaine exposure in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(1):124-32.

21. Oei JL, Kingsbury A, Dhawan A, Burns L, Feller JM, Clews S, et al. Amphetamines, the pregnant woman and her children: a review. *J Perinatol* 2012;32(10):737-47.
22. Fodor A, Tímár J, Zelena D. Behavioral effects of perinatal opioid exposure. *Life Sci* 2014;104(1-2):1-8.
23. Hoell I, Havemann-Reinecke U. Pregnant opioid addicted patients and additional drug intake. Part I. Toxic effects and therapeutic consequences. *Med Monatsschr Pharm* 2011;34(10):363-74.
24. Parrott AC, Moore DG, Turner JJ, Goodwin J, Min MO, Singer LT. MDMA and heightened cortisol: a neurohormonal perspective on the pregnancy outcomes of mothers used 'Ecstasy' during pregnancy. *Hum Psychopharmacol* 2014;29(1):1-7.
25. Weselak M, Arbuckle TE, Walker MC, Krewski D. The influence of the environment and other exogenous agents on spontaneous abortion risk. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008;11(3-4):221-41.
26. González-Alzaga B, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Rodríguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, et al. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett* 2014;230(2):104-21.

### Leitura complementar

1. Farr SL, Hutchings YL, Ondersma SJ, Creanga AA. Brief interventions for illicit drug use among peripartum women. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):336-43.

# 61 Distúrbios do líquido amniótico

JORGE REZENDE FILHO

FLÁVIA CUNHA DOS SANTOS

CARLOS ANTONIO BARBOSA MONTENEGRO

## **Introdução**

Os distúrbios do líquido amniótico caracterizam-se pelo excesso de volume do líquido, denominado polidramnia, e pela escassez de volume de líquido, denominada oligoidramnia. Possuem características opostas e, em grande parte, etiologia distinta, podendo levar a alterações importantes no processo fisiológico da gestação, que vão desde pequeno desconforto materno à mortalidade perinatal elevada.

## **Polidramnia**

### **Definição**

Clinicamente, polidrâmnio ou hiperidrâmnio é o acentuado excesso de líquido amniótico, reconhecido ao exame físico – útero grande para a idade gestacional – e, eventualmente, confirmado por generosa aspiração de fluido à amniocentese transabdominal ou pelo escoamento desmedido no momento do parto.<sup>1</sup>

Antes do advento da ultrassonografia (US), a polidramnia era definida como o volume de líquido amniótico maior que 2 litros. A polidramnia está presente em 1 a 3% das gestações.<sup>2</sup>

Atualmente, e com maior precisão, define-se a polidramnia quando há bolsão de líquido amniótico com diâmetro vertical maior que 8 cm.<sup>3-5</sup>

### Quadro clínico

Distingue-se forma aguda de crônica. A forma aguda é rara (5%) e precoce, característica do segundo trimestre. O aumento volumétrico, de instalação rápida, agrava-se dia a dia, alcançando, após poucas semanas, volume considerável (3, 4, 5 litros ou mais). Os sinais comuns estão associados às formas crônicas, mas são graves os sintomas decorrentes do súbito crescimento do útero. As condições maternas podem exigir a interrupção da gravidez, ou a expulsão ocorre após amniorrexe espontânea. Provocada ou não, a interrupção, antes do termo, é o desfecho habitual, sendo considerados exceções os casos de normalização e prosseguimento da gravidez. A forma crônica, mais frequente, inicia-se nos últimos meses; a expansão do útero é gradativa, mas pode alcançar volume considerável. O prognóstico fetal é melhor, embora ainda seja ruim.

O sofrimento materno pode ser intenso, em razão da pressão do útero, muito desenvolvido, sobre o diafragma, com dispneia acentuada, alentecendo a circulação venosa de retorno dos membros inferiores, provocando edema, varizes e hemorroidas e comprimindo o sistema gastrointestinal; além disso, há dores difusas, abdominais e lombares.

O aumento da matriz ocorre em ritmo variável, rápido ou lento, com surtos e períodos de estabilização ou mesmo de decréscimo; há remissões definitivas e espontâneas.

O exame revela o grande volume do útero, em desproporção com a idade gestacional. Há edema nas porções baixas do ventre, como em todo o crescimento desmesurado do órgão gestante, e a pele do abdome distendida, lisa e brilhante apresenta extensas estrias.

À palpação, nota-se a consistência cística e, muita vez, não se percebe o feto e nem mesmo a sensação de "rechaço". A comprovação clínica de hipertonia é a mensuração, mais acentuada nos polidrâmnios volumosos. O feto, quando reconhecido, é extremamente móvel, com apresentação indefinida.

Os batimentos cardíofetais, rastreados pelo estetoscópio de Pinard, são surdos ou até mesmo imperceptíveis, o que se liga à massa líquida interposta. É fundamental não se precipitar afirmando a morte do conceito antes que se tenha certeza. Em geral, com o sonar Doppler, não há dificuldades na escuta.

Com relação à atividade uterina, são distintos dois tipos de polidrâmnio: os de baixa contratilidade e os de alta contratilidade.<sup>1</sup>

No polidrâmnio de baixa contratilidade, espera-se a atividade uterina para a idade gestacional. A hipertonia é pequena ou não ocorre, e a palpação do abdome revela a consistência normal do útero. A diminuição do volume amniótico por aspiração transabdominal de fluido normaliza o tônus e não aumenta a atividade. A resposta à perfusão de ocitocina é fisiológica.

No polidrâmnio de alta contratilidade, a atividade uterina mais elevada corresponde à idade da gravidez. Há hipertonia e hipossistolia. À palpação abdominal, nota-se o útero duro e tenso. A contratilidade elevada é responsável pela antecipação do parto, mas trata-se do amadurecimento do corpo e, em particular, do colo, relativamente lento, pois diminui a eficiência das contrações. A redução do volume amniótico, por amniocentese transabdominal, faz descer o tônus e eleva a intensidade das contrações, acelerando a transformação da contratilidade de tipo pré-parto em tipo parto; iniciado o trabalho, ele é acelerado. Esses casos não respondem à perfusão de ocitocina.

Causas

É conhecida a relação entre a polidramnia e as anomalias congênitas fetais, presentes em cerca de 4 a 45% dos casos, especialmente as do sistema nervoso central (anencefalia, defeitos do tubo neural) e as atresias altas do tubo digestivo (esôfago e duodeno). O excesso de fluido decorre do desequilíbrio resultante da falta de deglutição fetal, visto que a excreção urinária, fonte produtora, continua normalmente.<sup>6</sup>

Há grande incidência de polidrâmnio nos casos de hidropsia fetal não imune, diabete melito, doença hemolítica perinatal, gemelidade (monocoriônica) e patologia placentária (corioangioma, placenta circunvalada). As infecções fetais associadas à polidramnia incluem: parvovírus B19, citomegalovírus, toxoplasmose e sífilis. A Tabela 1 resume essas anomalias e enumera outras.<sup>6,7</sup> A Figura 1 mostra a prevalência das malformações nos casos de polidramnia.

Em 1/3 dos casos de polidrâmnio, no entanto, mãe e feto são normais (polidramnia idiopática). Atualmente, sabe-se que não é comum a recorrência dessa apresentação idiopática em gestações subsequentes (5%). Quanto maior o grau de polidramnia, mais elevada a possibilidade de malformações fetais. O estudo genético pode ser realizado (cariótipo) nos casos de polidramnia geralmente por meio da cordocentese, pela idade avançada da gravidez.<sup>8</sup>

TABELA 1 Alterações comumente associadas à polidramnia

Fetais
Obstrução do sistema gastrointestinal
• Intrínsecas – malformações do sistema gastrointestinal
• Extrínsecas – malformações torácicas com desvio mediastinal
Deglutição dificultada

(continua)

**TABELA 1** Alterações comumente associadas à poldramnia (*continuação*)

Exsudação anormal de líquido através de tecidos
Anomalias do SNC <ul style="list-style-type: none"><li>• Anencefalia</li><li>• Defeitos do tubo neural</li><li>• Holoprosencefalia</li></ul>
Anomalias gastrointestinais <ul style="list-style-type: none"><li>• Atresia do esôfago</li><li>• Atresia do duodeno</li></ul>
Anomalias cardíacas <ul style="list-style-type: none"><li>• Arritmias</li></ul>
Anomalias torácicas <ul style="list-style-type: none"><li>• Malformação adenomatóide cística</li><li>• Sequestração broncopulmonar</li><li>• Hérnia diafragmática</li><li>• Quilotórax</li></ul>
Anomalias esqueléticas <ul style="list-style-type: none"><li>• Acondroplasia</li><li>• Osteogênese imperfeita</li><li>• Displasia tanotofórica</li></ul>
Anomalias neuromusculares <ul style="list-style-type: none"><li>• Distrofia neurotônica</li><li>• Artrogripse</li></ul>
Tumores fetais <ul style="list-style-type: none"><li>• Hígroma cístico</li><li>• Teratoma cervical</li><li>• Teratoma sacrococclgeo</li></ul>
Aneuploidias <ul style="list-style-type: none"><li>• Trissomias 18 e 21</li><li>• Turner</li></ul>
Hidroplasia fetal não imune
Gemelidade (monocorlônica)

(*continua*)



TABELA 1 Alterações comumente associadas à polidramnia (continuação)

Placentárias
Corloangioma
Placenta circunvalada
Transfusão gêmeo-gemelar
Maternas
Doença hemolítica perinatal
Diabete
Idiopática

SNC: sistema nervoso central.

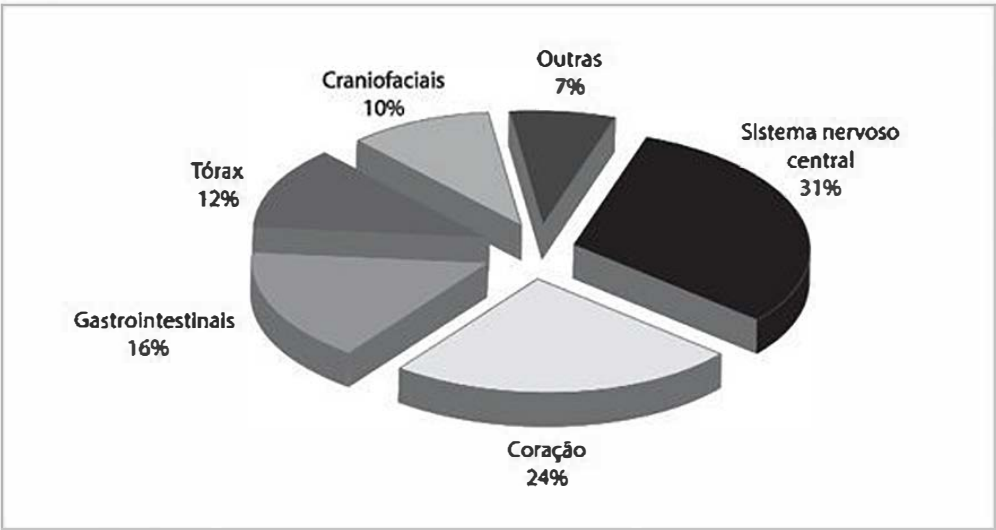
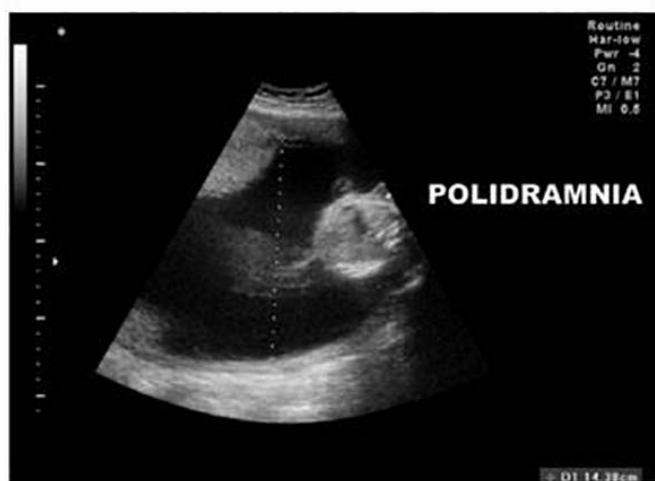


FIGURA 1 Prevalência das malformações fetais nos casos de polidramnia.

Diagnóstico

A US confirma o diagnóstico e é indispensável para reconhecer a gemeli-  
dade e revelar algumas das anomalias congênitas frequentemente associa-

das. Quando a US mostra bolsão de líquido amniótico maior que 8 cm no seu diâmetro vertical, confirma-se o diagnóstico de polidramnia (Figura 2).



**FIGURA 2** Polidramnia: líquido amniótico abundante entre as partes fetais, feto com movimentos amplos e irrestritos; maior bolsão vertical (MBV), maior que 8 cm.

### Tratamento

No feto normal (à US e ao cariótipo), não havendo evidência de malformação, a conduta é procurar prolongar a gravidez, aliviando, simultaneamente, os sintomas decorrentes do excessivo volume amniótico. As duas indicações se superpõem, pois a sobredistensão é responsável por maior amadurecimento da cinética uterina.

Na forma aguda, clinicamente, dominam os sintomas decorrentes do aumento rápido de volume da matriz. As condições maternas se agravam e exigem, muitas vezes, o esvaziamento do excesso de líquido, que pode ser obtido por amniocentese transabdominal, seguida de aspiração; trata-se, teoricamente, de um procedimento conservador.<sup>9</sup> O volume amniótico vol-

ta rapidamente à quantidade primitiva, renovando-se a punção; por outro lado, elevada a contratilidade uterina, a expulsão do feto costuma ser o fim do polidrâmnio agudo.

Na forma crônica, o prognóstico é reservado, mas não são poucas as possibilidades de a gravidez alcançar o termo ou suas proximidades. Entre 24 e 34 semanas de gravidez, diante da possibilidade do parto pré-termo, o uso de corticosteroide está indicado.

No feto malformado e/ou cariótipo anormal, é autorizada por lei a interrupção da gravidez somente no caso de anencefalia. A indução será realizada com perfusão de ocitocina e com amniotomia; também é útil o misoprostol vaginal.

A amniocentese transabdominal para aspiração de grande quantidade de líquido será feita com agulha de grosso calibre (18 G), de modo a possibilitar a colocação de cateter de polietileno. A aspiração deve ser lenta, durando algumas horas para a retirada de 1.000 a 1.500 mL.<sup>9,10</sup> O esvaziamento rápido pode propiciar fenômenos de descompressão e, certamente, o aumento da atividade uterina. Recomenda-se a administração simultânea de tocolíticos. A amniocentese pode ser repetida uma ou mais vezes. Os cuidados de assepsia e de antissepsia devem ser redobrados e completados pela administração de antibiótico de largo espectro e de imunoglobulina anti-Rh nas pacientes Rh-negativo não imunizadas.

A amniocentese tem por indicação:

- diminuir o desconforto da paciente e atender à sintomatologia grave nos polidrâmnios muito volumosos;
- favorecer a evolução da gravidez;
- acelerar a transformação da contratilidade uterina na fase de pré-parto ou, se iniciado o parto, encurtá-lo.

### Indometacina

O fármaco é capaz de normalizar o volume do líquido amniótico em casos de polidramnia, de acordo com a capacidade de reduzir o fluxo sanguíneo renal e a diurese fetal. Seu emprego deve ser limitado a 34 semanas de gravidez, visto que a indometacina pode fechar, posteriormente, o canal arterial. A dose recomendada é de 1 comprimido (25 mg) 4 vezes/dia.

Iniciado o parto (ou antes de induzi-lo), recomenda-se normalizar o volume amniótico por aspiração transabdominal, que apresenta, nessa indicação, vantagens inequívocas: diminui a hipertonia e melhora a oxigenação do feto; corrige a hipossistolia, aumentando a atividade uterina, e evita, no caso da amniorrexe, o deflúvio repentino de grande massa de líquido, que pode levar a prolapso de cordão umbilical e ensejando apresentações anômalas.

A amniotomia realizada após normalização do volume amniótico não apresenta peculiaridades; quando executada antes, o ovo deve ser aberto delicadamente, estando a paciente com as nádegas elevadas para evitar o prolapso funicular; os dedos serão mantidos até que, lentamente, escoe o excesso de fluido.

A paciente será atentamente observada durante o secundamento e o 4º período, pois são frequentes as hemorragias. É necessário utilizar profilaticamente 10 UI de ocitocina intramuscular ou em 500 mL de solução glicosada. O pediatra terá ciência das condições obstétricas, com atenção à possibilidade de malformações do tubo digestivo.

### Prognóstico

O prognóstico materno é bom, apenas agravado por algumas complicações da gravidez e do parto. O mesmo não ocorre com o feto: são muito frequentes as malformações, a prematuridade e as lesões anóxicas e traumáticas.

Observam-se as seguintes complicações da gravidez e do parto:

- o parto pré-termo é o desfecho de quase todas as formas agudas e é muito frequente também nas crônicas;
- nas formas agudas, as insuficiências cardíaca e renal são características;
- a ocorrência de diabetes é mais comum;
- o parto prolongado é frequente, consequência da hipertonia e da hipossistolia. A normalização do volume amniótico, pela aspiração transabdominal e pela amniotomia, corrige a discinesia;
- a amniorrexe espontânea ou artificial abrevia o parto, mas é acompanhada de grande incidência de prolapso funicular; o deflúvio rápido favorece também as apresentações distócicas;
- a gemelidade e a anencefalia complicam igualmente o parto;
- há relatos de choque, atribuídos à descompressão súbita após amniorrexe ou à rápida aspiração subsequente à paracentese. Alguns casos de descolamento prematuro de placenta normalmente inserida estariam relacionados com o mesmo motivo;
- foram observadas hemorragias no pós-parto, decorrentes da atonia por sobredistensão.

Com relação ao feto:

- alta incidência de prematuridade;
- lesões anóxicas e traumáticas, em consequência de hipertonia, parto prolongado, prolapso do cordão, manobras e operações decorrentes desse prolapso, gemelidade e apresentações anômalas;
- elevada incidência de malformações congênitas; a anomalia mais comum é a anencefalia.

## Oligoidramnia

### Definição

A diminuição significativa do volume de líquido amniótico sempre trará consequências ominosas ao feto. A oligoidramnia é responsável pela complicação de 0,5 a 5,5% de todas as gestações. A quantidade adequada do líquido amniótico é indispensável para o desenvolvimento do pulmão fetal, possibilita o livre movimento do conceito e ainda atua como barreira contra a infecção.<sup>1</sup>

### Quadro clínico e diagnóstico

Embora o diagnóstico de oligoidramnia seja suspeitado clinicamente, na maioria das vezes (útero pequeno para a idade gestacional), sua confirmação é feita pela US, que mostra o maior bolsão de líquido amniótico < 2 cm no seu diâmetro vertical. Outros critérios são: ausência óbvia de líquido amniótico; diminuta interface líquido/feto; aconchegamento exagerado das pequenas partes fetais.<sup>11,12</sup>

Ao tornar-se extremamente escasso (300 a 400 mL), o líquido amniótico fica espesso, viscoso e turvo. Nos casos mais acentuados, fala-se em adramnia (Figura 3).

### Causas

Condições fetais graves estão associadas à oligoidramnia: doença renal, crescimento intrauterino restrito (CIR), amniorrexe prematura e pós-maturidade. No segundo trimestre, 50% dos casos de oligoidramnia são decorrentes de amniorrexe prematura. Outras causas relacionadas são: malformações fetais, insuficiência placentária, anormalidades da gravidez gemelar, descolamento prematuro da placenta, CIR e causa idiopática.<sup>13-15</sup>



FIGURA 3 Adramnia: não visualização de líquido amniótico entre as partes fetais, o cordão umbilical e a placenta.

#### Doença renal fetal

Quando há evidências sonográficas de oligoidramnia e a bexiga fetal não é identificada, é necessário investigar os rins do feto. Somente o defeito renal bilateral determina oligoidramnia: agenesia renal bilateral, displasia multicística e rim policístico infantil. A doença renal obstrutiva baixa (valvular ou uretral) é outra causa impeditiva e única com megabexiga, além da oligoidramnia.

#### Crescimento Intrauterino restrito

No CIR, a hipóxia crônica condiciona redistribuição do débito cardíaco com conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo renal e do volume urinário fetal.

#### Gravidez gemelar

A oligoidramnia está associada à síndrome de transfusão gêmeo-gemelar, na placentação monocoriônica ou ao CIR de um dos gêmeos, na variedade dicoriônica.

O âmnio nodoso é outra condição patológica associada à oligoidramnia.

## Tratamento

### Hidratação materna

Os estudos sobre o efeito da hidratação materna no volume de líquido amniótico têm resultados conflitantes. A infusão venosa de fluidos parece aumentar o volume de líquido amniótico, o que pode ser interessante quando a conduta expectante for uma opção. Portanto, a hidratação poderia auxiliar no manejo da oligoidramnia. O benefício da hidratação materna também depende da causa básica de oligoidramnia. Casos decorrentes de malformações fetais provavelmente não irão se beneficiar dessa terapêutica.<sup>16-18</sup>

### Amnioinfusão

A amnioinfusão é o procedimento no qual é infundido soro fisiológico na cavidade amniótica por meio da amniocentese. A infusão de 250 mL de solução salina pode aumentar o ILA em 4 cm. Pode ser realizada para diagnóstico, para melhorar a visualização das estruturas fetais na US, ou com o propósito terapêutico, na tentativa de diminuir a incidência de hipoplasia pulmonar ou de sofrimento fetal intraparto. No caso do uso intraparto, a amnioinfusão não se mostrou eficaz na prevenção de síndrome de aspiração meconial.<sup>16</sup>

A amnioinfusão não é isenta de riscos, podendo haver aumento do risco de hipertonia uterina, alteração do ritmo cardíaco fetal, amnionite, ruptura uterina e insuficiência respiratória ou cardíaca materna.<sup>16,17</sup>

## Prognóstico

O parto, na oligoidramnia, costuma ser antecipado e transcorre com anormalias contraturais. O pequeno escoamento de líquido configura o chamado “parto seco”.

Independentemente da causa da oligoidramnia, as possíveis complicações fetais incluem: morte do feto, hipoplasia pulmonar (antes de 24 semanas), di-



versas anormalidades esqueléticas e faciais (síndrome de Potter). Oligoidramnia acentuada no segundo trimestre de gravidez é sinal de prognóstico reservado, com morte fetal *in utero* ou no período neonatal por hipoplasia pulmonar.

Em casos de ausência de doença materna e resultados normais de testes de vitalidade fetal (perfil biofísico, Doppler), a oligoidramnia, em geral, está associada a doenças renais do feto.

### Caso clínico

Gestante de 22 anos, na primeira gestação, sem nenhum parto ou aborto prévio, com 32 semanas de idade gestacional, procura a maternidade com única queixa de cefaleia. Não compareceu à última consulta de pré-natal, exames de sangue anotados no cartão são normais. Nega qualquer doença prévia associada. Última US foi realizada com 22 semanas e evidencia morfologia fetal normal, líquido normal e crescimento fetal compatível com a idade gestacional. Ao exame: PA 130 x 90 mmHg, FU 27 cm, ausência de atividade uterina e toque colo posterior, longo fechado e ausência de saída de líquido. Foi submetida à US na emergência, que evidenciou oligoidramnia com MBV de 1,5 cm e biometria de 28 semanas com peso fetal estimado de 1.200 g.

Paciente foi internada, com solicitação de dopplerfluxometria obstétrica, rotina laboratorial para investigação de pré-eclâmpsia, cardiotocografia e curva de pressão arterial.

Exame de urina (EAS) na emergência com proteína positiva (++) , dopplerfluxometria evidenciou aumento dos índices da artéria umbilical. Paciente continuou o acompanhamento e a investigação laboratorial sem apresentar pico hipertensivo nas 48 horas seguintes, com PA máxima de 150 x 90 mmHg. Foi submetida à corticoterapia para amadurecimento pulmonar fetal com betametasona 12 mg a cada 24 horas. Posteriormente, foi confirmado o diagnóstico de pré-eclâmpsia com proteinúria de 560 mg em 24 horas.

O diagnóstico foi concluído como de pré-eclâmpsia que evoluiu com insuficiência placentária, causando a restrição do crescimento fetal e oligodramnia.

### Diagnósticos diferenciais

Rotura prematura de membranas, malformação fetal, idiopática.

### Tratamento

Paciente permanece em acompanhamento e observação clínica com indicação para o parto se houver diástole zero no Doppler da artéria umbilical, pico hipertensivo refratário ou compressão do cordão umbilical com cardiotocografia categoria 3 (Dips III desfavorável ou repetidos). Se nenhuma intercorrência anteriormente citada ocorrer, o parto deve acontecer com 34 semanas.

### Conclusão

Afastada a malformação fetal com o exame de US morfológica normal; as outras causas aventadas seriam amniorrexe prematura, que não fazia parte do quadro clínico da paciente, insuficiência placentária e idiopática. Como a paciente apresentava discreta alteração pressórica, cefaleia, US evidenciando restrição de crescimento fetal e presença de proteína no exame de urina, a probabilidade de pré-eclâmpsia destacou-se e confirmou-se posteriormente com o exame de urina de 24 horas. Dessa forma, a causa idiopática perdeu força e a oligodramnia teve a sua etiologia confirmada com a insuficiência placentária causada pela pré-eclâmpsia.

### Conclusões finais

O aumento moderado do líquido amniótico é comum e de pouca significância clínica. A polidramnia só tem expressão clínica ao exame físico quan-

do alcança o volume de 3 a 4 litros, sendo que aumentos excessivos, de 15 a 20 litros oferecem problemas clínicos importantes. O diagnóstico ao exame obstétrico é suspeitado inicialmente com base na observação da altura do fundo uterino acima do esperado para a idade gestacional, na dificuldade na palpação do feto e na ausculta convencional (estetoscópio de Pinard), e pela consistência cística do útero. O trabalho de parto prematuro é extremamente comum, mas somente nas gestações complicadas com diabete e malformações congênitas o grau de polidramnia irá influenciar no risco de trabalho de parto prematuro. O desenvolvimento e a inclusão da US no rastreamento pré-natal possibilitaram o refinamento desse diagnóstico.

A forma crônica corresponde à maioria absoluta dos casos, de instalação lenta e progressiva, no final do segundo trimestre e no terceiro trimestre da gestação. As causas do aumento de líquido amniótico podem ser fetais, maternas ou placentárias, e consequentemente o prognóstico perinatal dessas gestações vai variar em função da causa primária.

Com relação à oligoidramnia, é necessária a investigação cuidadosa na busca da sua causa. Devem-se fazer anamnese e exame físico cuidadosos, procurando sinais e sintomas de amniorrexe, uso de medicações e fatores de risco para insuficiência placentária e CIR. Em seguida, a US com o intuito de identificar malformações fetais deve ser realizada, com especial atenção ao diagnóstico de malformações do sistema urinário. Em casos de insuficiência placentária e crescimento fetal restrito, a biometria intrauterina é menor que a esperada e a dopplervelocimetria da artéria umbilical pode estar alterada, o que geralmente não acontece em casos de malformações fetais. À semelhança da polidramnia, as indicações para a investigação do cariótipo fetal devem contemplar cada caso de modo mais abrangente. O tratamento depende essencialmente da causa e da idade gestacional do acometimento. À exceção dos casos associados a malformações fetais, o prognóstico fetal

vai estar intimamente relacionado à sua viabilidade, sendo imprescindível seu controle rigoroso, com os métodos disponíveis, como a cardiotocografia, a US e a dopplerfluxometria, estando o parto indicado nos casos em que o bem-estar fetal não puder ser assegurado.

### Referências bibliográficas

1. Rezende Filho J, Montenegro CAB. Rezende obstetrícia. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
2. Gadelha, PS, Costa AG, Mauad Filho F, El Beitune P, Ferreira AC. Quantificação do líquido amniótico pela ultrassonografia tridimensional e bidimensional no primeiro trimestre da gestação. Rev Bras Ginecol Obstet 2006;28(10):575-80.
3. Darasi P, Niveditta G, Raghavan S. The maximal vertical pocket and amniotic fluid Index in predicting fetal distress in prolonged pregnancy. Int J Gynecol Obstet 2007;96:89.
4. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. Obstet Gynecol 2002;100:134.
5. Defoort P. Amniotic fluid volume. Inter Cong Series 2005;1279:290.
6. Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Morrison MC. A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes 2007. Obstet Gynecol Surv 2007;62:795
7. Fisk KM, Vaughn J, Talbert D. Impaired fetal blood gas status in polyhydramnios and its relation to raised amniotic fluid pressure. Fetal Diag Ther 1994;9:7.
8. Bamhard Y, Bar-Hava I, Divon MY. Is polyhydramnios in an ultrasonographically normal fetus an indication for genetic evaluation? Am J Obstet Gynecol 1995;173:1523.
9. Elliott JP, Sawyer AT, Radin TG, Strong RE. Large-volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios. Obstet Gynecol 1994;84:1025.
10. Dollinger MA, Donnerfeld AE. Therapeutic amniodrainage using a vacuum bottle aspiration system. Obstet Gynecol 1998;91:143.
11. Bastide A, Manning FA, Harman C, Lange I, Morrison I. Ultrasound evaluation of amniotic fluid: outcome of pregnancies with severe oligohydramnios. Am J Obstet Gynecol 1986;154:895.

12. Hombu Y, Ohshita M, Takamura S, Uchida K, Inoue M. Direct prediction of amniotic fluid volume in the third trimester by 3-dimensional measurements of intrauterine pockets: A tool for routine clinical use. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:245.
13. Maggan EF, Chauhan SP, Kinsella MJ, Mc Namara MF, Whitworth NS, Morrison JC. Antenatal testing among 1001 patients at high risk: the role of ultrasonographic estimate of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1330-6.
14. Park JS, Yoon BH, Romero R. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:459-62.
15. Ghosh G, Marsal K, Gudmundsson S. Amniotic fluid index in low-risk pregnancy as a admission test to the labor ward. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:852-5.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Amnioinfusion does not prevent meconium aspiration syndrome. ACOG Committee Opinion. *Obstet Gynecol* 1991;78:270.
17. Chhabra S, Dargatzis R, Nasare M. Antepartum transabdominal amnioinfusion. *Int J Obstet Gynecol* 2007;97:95.
18. Deka D, Malhotra B. Role of oral hydration in increasing amniotic fluid volume in pregnant women with oligohydramnios. *Int J Gynecol Obstet* 2001;73:155.

# 62

## Gestação gemelar

ADOLFO LIAO

### Introdução

O aumento na frequência de gestações gemelares, observado a partir da década de 1970, deve-se fundamentalmente à difusão das técnicas de reprodução assistida e, em menor parcela, ao aumento da idade materna média. Segundo o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do Ministério da Saúde, em 2013, as gestações múltiplas corresponderam a 2% (59.422/2.904.027) dos partos ocorridos em todo o território nacional.<sup>1</sup>

Quando comparadas às gestações únicas, essas gestações apresentam risco aumentado de complicações, tanto maternas (hiperemese, anemia, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hemorragias, infecção puerperal e tromboembolismo) quanto fetais (abortamento, malformações congênitas, prematuridade, restrição de crescimento e óbito perinatal).

### Definição

Gestação gemelar é definida como aquela proveniente de um ou mais ciclos ovulatórios resultando no desenvolvimento intrauterino de mais de um zigoto, ou da divisão do mesmo zigoto, independentemente do número final de neonatos.<sup>2</sup>

### Classificação

São classificadas como plurizigóticas quando os produtos conceptuais resultam da fecundação de mais de um óvulo, gerando assim fetos geneticamente distintos; e monozigóticas quando são resultantes da divisão de massa embrionária inicial comum. Aproximadamente 2/3 das gestações gemelares naturalmente concebidas são dizigóticas, e 1/3, monozigótica.

Do ponto de vista da placentação, nas gestações gemelares dizigóticas, cada zigoto desenvolve seus próprios âmnio e placenta (dicoriônica), enquanto, nas gestações monozigóticas, a depender do momento em que ocorre a divisão da massa embrionária, pode-se ter:

- dicoriônica: é resultante da divisão até o 3º dia após a fecundação, com formação de duas placentas e duas cavidades amnióticas, correspondendo a cerca de 1/4 dos casos;
- monocoriônica diamniótica: a divisão acontece entre o 4º e o 8º dia após a fertilização, resultando em placenta única e duas cavidades amnióticas; correspondem a cerca de 74% dos casos;
- monocoriônica monoamniótica: corresponde a menos de 1% dos casos, e a divisão tardia resulta em dois fetos no interior da mesma cavidade amniótica.

### Diagnóstico

Os achados clínicos incluem volume uterino maior do que o esperado para a idade gestacional, presença de dois polos cefálicos à palpação do abdome

materno e ausculta de dois ritmos cardíacos com frequências diferentes entre si e da mãe. Contudo, todos esses achados são tardios e podem ser facilmente confundidos.

Atualmente, a realização rotineira de exame ultrassonográfico durante o acompanhamento pré-natal permite diagnosticar, com segurança, praticamente todos os casos, principalmente quando realizado no primeiro trimestre da gestação.

### **Determinação da corionicidade**

Uma vez que complicações fetais são mais frequentes nas gestações monocoriônicas, quando comparadas às dicoriônicas, a determinação da corionicidade da gestação é requisito fundamental para nortear a conduta assistencial pré-natal, identificando subgrupo de risco aumentado.

A corionicidade pode ser determinada, com acurácia próxima de 100%, por meio da ultrassonografia realizada no primeiro trimestre da gestação. Nessa fase da gestação, são descritos sinais e achados ecográficos característicos tanto para gestações dicoriônicas como para monocoriônicas.<sup>3</sup>

Após o primeiro trimestre, a inferência da corionicidade é baseada na avaliação do número de placentas e da genitália fetal. Quando existem duas placentas separadas, a gestação é necessariamente dicoriônica, ao passo que a identificação de massa placentária única pode corresponder a duas placentas adjacentes e justapostas, ou à gestação monocoriônica de fato. Quando os fetos são de sexos diferentes, eles são necessariamente dizigóticos e, portanto, a gestação é dicoriônica. Gêmeos do mesmo sexo, por sua vez, podem ser tanto monozigóticos quanto dizigóticos.

### **Acompanhamento pré-natal**

São aspectos que diferenciam o seguimento pré-natal das gestações gemelares:



- consultas ambulatoriais mais frequentes: devem ser programadas a cada 3 ou 4 semanas até 30 semanas de gestação, a cada 2 semanas entre 30 e 34 semanas, e semanalmente após 34 semanas. Esses intervalos podem ser reduzidos de acordo com as necessidades individuais;
- nutrição: recomenda-se aporte calórico adicional de 300 kcal/dia; suplementação de ferro e folato são fundamentais;
- exames laboratoriais: além dos exames solicitados rotineiramente para gestações únicas, em razão de maior ocorrência de anemia materna, indica-se avaliação hematómica materna em cada trimestre gestacional;
- pesquisa de infecção materna por estreptococo do grupo B deve ser realizada entre 30 e 32 semanas.

### **Avaliação fetal e ultrassonográfica**

Vale destacar a importância da ultrassonografia de primeiro trimestre na determinação da corionicidade. Entre 11 e 13 semanas, a medida da translucência nuchal fetal constitui o melhor método de rastreamento para trissomias fetais nas gestações gemelares.<sup>4</sup>

Entre 16 e 24 semanas, as gestações monocoriônicas são avaliadas quinzenalmente para pesquisa de sinais da síndrome de transfusão fetofetal.

Em todas as gestações gemelares, entre 20 e 24 semanas, a medida do comprimento do colo uterino é realizada rotineiramente, pela via endovaginal, como método que auxilia na identificação de subgrupo de risco aumentado para parto pré-termo grave. Considera-se colo curto em medidas inferiores a 20 ou 25 mm.<sup>5</sup>

Quando houver disponibilidade, o exame ecocardiográfico fetal especializado deve ser realizado nas gestações monocoriônicas, em virtude do risco aumentado de anomalias cardíacas.<sup>6</sup>

A partir de 24 semanas, os exames ultrassonográficos são realizados a cada 3 ou 4 semanas para acompanhamento do crescimento fetal.

As provas de vitalidade fetal são indicadas diante de restrição de crescimento fetal, discordância do crescimento fetal superior a 20%, ocorrência de complicações obstétricas ou doenças maternas associadas, alterações do volume de líquido amniótico e nas gestações monoamnióticas. O traçado cardiotocográfico deve ser realizado com registro simultâneo de ambos os fetos, e o perfil biofísico fetal tem benefício comprovado nessas situações. A quantificação do volume de líquido amniótico é realizada pela técnica de medida do maior bolsão vertical.

### **Principais complicações**

A mortalidade perinatal é de cinco a seis vezes mais frequente nas gestações gemelares, quando comparadas às gestações únicas. Esse maior risco é atribuído fundamentalmente às complicações da prematuridade.<sup>7</sup>

### **Prematuridade**

Esta é a principal complicação que acomete as gestações gemelares. A idade gestacional média do parto ocorre entre 36 e 37 semanas, e 10 a 15% dos partos ocorrem antes de 32 semanas.<sup>5</sup> Esse risco aumenta consideravelmente quando há presença de polidrâmnio, como na síndrome da transfusão feto-fetal, e em decorrência de anomalia estrutural fetal.

Durante o acompanhamento pré-natal, as gestantes devem ser orientadas quanto ao risco aumentado e aos efeitos deletérios da prematuridade, para adequação da rotina de atividades físicas, com redução da jornada de trabalho, evitando-se períodos prolongados em ortostática e instituição de períodos de repouso durante o dia, quando possível. A administração roti-

neira profilática de progesterona não demonstrou redução efetiva da prematuridade em estudos randomizados.<sup>8</sup>

O risco de parto prematuro grave aumenta em pelo menos seis vezes nas gestantes que apresentam medida do colo uterino menor que 25 mm entre 20 e 24 semanas.<sup>9</sup> Diante desse diagnóstico, pode-se instituir repouso domiciliar. O uso de pessário cervical e a administração de progesterona parecem medidas promissoras diante do colo curto, mas ambas as estratégias de tratamento ainda carecem de comprovação definitiva de seu real benefício.<sup>10</sup> Não há evidências de que a circlagem do colo uterino curto seja benéfica. Assim, ela somente deve ser realizada nas gestantes com diagnóstico prévio de incompetência cervical.<sup>11</sup>

A corticoterapia com betametasona (duas doses de 12 mg cada, com intervalo de 24 horas, intramuscular) deve ser reservada para gestantes que apresentem risco iminente de parto entre 26 e 34 semanas, como nos casos de trabalho de parto prematuro. O uso de betamiméticos para tocolise deve ser cuidadoso, por causa dos efeitos cardiovasculares secundários, que são observados com grande frequência. Nessas circunstâncias, não se deve realizar hiperidratação materna e evita-se corticoterapia concomitante à tocolise com betamiméticos pelo risco aumentado de edema agudo pulmonar materno. O emprego de antagonistas da ocitocina apresentam efeitos colaterais mínimos.

### **Restrição do crescimento fetal**

A partir do final do segundo trimestre de gestação, o padrão de crescimento intrauterino é diferente nas gestações gemelares, e o peso médio de nascimento nesses casos é menor do que o observado nas únicas, mesmo quando corrigido para a mesma idade gestacional. Restrição de crescimento fetal ocorre com frequência cerca de dez vezes maior em gestações gemelares, quando comparadas às únicas.<sup>12</sup>

Discordância superior a 20% entre os pesos dos fetos de uma mesma gestação ocorre em aproximadamente 20% das gestações dicoriônicas, e em 30% das monocoriônicas.<sup>13</sup> Quando excluídas síndrome da transfusão fetofetal e malformações fetais, a presença de discordância de peso não aumenta a morbimortalidade fetal ou neonatal, exceto quando há restrição de crescimento fetal e/ou alteração da vitalidade fetal associada.

Diante do diagnóstico de restrição de crescimento de um ou ambos os fetos, realiza-se avaliação ultrassonográfica e de vitalidade fetal a cada 1 ou 2 semanas. Nas gestações monocoriônicas, diante de alteração grave da vitalidade, com risco de óbito intrauterino, indica-se resolução da gestação se houver viabilidade do feto não restrito. Nas dicoriônicas, diante de risco iminente de óbito do feto restrito, realiza-se o parto se o feto maior apresentar 32 semanas ou mais, e peso estimado de pelo menos 1.500 g.

### Óbito de um dos fetos

Ocorre em 1,5 a 4,4% das gestações gemelares, sendo mais prevalente nas gestações monocoriônicas.<sup>14</sup> Quando o óbito acontece no primeiro trimestre, situação também conhecida como *vanishing twin*, o prognóstico costuma ser bom. Em caso de óbito de um dos fetos no segundo ou terceiro trimestre, o risco de resultado adverso para o cegemelar sobrevivente depende da corionicidade.

Nas gestações monocoriônicas, o óbito de um dos fetos cursa com óbito do cegemelar em cerca de 10% dos casos, e sequelas neurológicas são observadas em cerca de 10 a 30% dos sobreviventes.<sup>15</sup> Quando o óbito ocorre antes da viabilidade, indica-se conduta expectante, com pesquisa de sinais de anemia no feto sobrevivente pelo estudo dopplervelocimétrico da artéria cerebral média fetal.

Nas gestações dicoriônicas, o óbito de um dos fetos, sem outro fator predisponente, não costuma representar uma ameaça para o sobrevivente. Im-

plica, entretanto, maior risco de parto prematuro. A conduta é expectante e o parto deve ser realizado no termo.

A coagulação intravascular materna disseminada raramente ocorre em gestações gemelares com um feto morto.

### **Complicações exclusivas de gestações monocoriônicas**

As taxas de abortamento, mortalidade perinatal e morbidade neurológica são maiores nas gestações monocoriônicas, quando comparadas às dicoriônicas. Esse excesso de risco é atribuído ao compartilhamento da circulação placentária, evento exclusivo das gestações monocoriônicas. As complicações exclusivas nesse grupo são destacadas a seguir.

#### **Síndrome da transfusão fetofetal**

Acomete cerca de 10% das gestações monocoriônicas diamnióticas, e decorre da transferência não equilibrada de sangue, por meio de anastomoses placentárias arteriovenosas, de um feto (doador) para o outro (receptor). O diagnóstico ultrassonográfico baseia-se na presença de oligo/anidrâmnio na cavidade amniótica do feto doador associado a polidrâmnio no receptor. Os casos graves são de instalação aguda, ao redor de 16 a 24 semanas, e a sobrevida natural é inferior a 10%. Outros achados no feto doador incluem: bexiga urinária persistentemente vazia e aumento da resistência ao fluxo na artéria umbilical. O feto receptor pode apresentar: bexiga urinária distendida, coração hipertrófico, dilatado e discinético, e alteração no fluxo do ducto venoso durante a contração atrial. O tratamento de eleição é a ablação a laser dos vasos comunicantes, por meio de fetoscopia, com sobrevida de aproximadamente 50 a 80%, e o risco de sequelas neurológicas entre os sobreviventes de 5%. A realização de repetidas amniodrenagens de alívio reduz o risco de abortamento espontâneo e posterga o parto; entretanto, a frequência de sequelas neurológicas é de cerca de 20%.<sup>16</sup>

### Sequência anemia-policitemia

É outra forma menos frequente de síndrome da transfusão fetofetal, caracterizada por grande diferença no nível de hemoglobina entre os fetos, sem que haja oligo/polidrâmnio. A maioria é identificada no final do segundo ou terceiro trimestre, e seu diagnóstico é realizado por meio da avaliação do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média.<sup>17</sup>

### Gestação com feto acárdico

Também denominada "sequência da perfusão arterial reversa", ocorre em cerca de 1% das gestações monocoriônicas. O feto anormal não sobrevive após o nascimento em virtude de múltiplas malformações estruturais que incluem ausência do coração ou presença de um rudimentar. Durante a gestação, sua perfusão sanguínea se mantém graças à presença de anastomose arterioarterial placentária com a circulação do outro feto. Em 50 a 70% das ocasiões, ocorre óbito do cagemelar normal por insuficiência cardíaca congestiva, ou parto pré-termo decorrente de polidrâmnio grave. O tratamento antenatal é feito por meio da interrupção do fluxo sanguíneo para o gêmeo acárdico com ligadura vascular endoscópica ou coagulação a laser dos vasos umbilicais.

### Gestação monoamniótica

Além de apresentar risco aumentado de anomalias estruturais fetais, pode ocorrer óbito súbito espontâneo inesperado, de um ou ambos os fetos, em virtude de enovelamento dos cordões umbilicais com interrupção do fluxo.

### Gêmeos unidos

A separação incompleta dos embriões resulta da divisão tardia do disco embrionário (após o 12º dia da concepção). O prognóstico perinatal depende

fundamentalmente da topografia, extensão e órgãos envolvidos na união. Quando os corações são unidos, a possibilidade de separação cirúrgica e eventuais anomalias estruturais cardíacas associadas são os principais fatores determinantes do prognóstico. Casuísticas nacionais demonstram taxas de sobrevida inferiores a 10%.<sup>18</sup>

### **Parto e puerpério**

Recomenda-se resolução das gestações dicoriônicas com 38 semanas, por causa do aumento da morbimortalidade perinatal após esse período. Nas gestações monócóricas diamnióticas, o parto pode ser antecipado entre 36 e 37 semanas de gestação. E nas monoamnióticas, entre 32 e 34 semanas.

Estudo randomizado comparando cesárea e parto vaginal não demonstrou diferenças significativas nos desfechos perinatais.<sup>19</sup> Assim, para a escolha da via de parto são levadas em consideração, principalmente, as apresentações dos fetos e a idade gestacional.

Para gestações diamnióticas a termo, quando o primeiro gemelar ou ambos são cefálicos, não havendo outras complicações, pode-se optar pela via vaginal. Quando o primeiro gemelar não é cefálico ou apresenta peso estimado menor que o segundo (com diferença maior ou igual a 500 g), opta-se pela cesárea. Para gestações pré-termo com fetos viáveis ou com peso fetal estimado menor do que 1.500 g, a via recomendada também é a abdominal.

Após o parto, deve-se atentar para o risco de atonia/hipotonia uterina.

### **Considerações finais**

Em virtude do aumento recente da frequência de gestações gemelares e da maior morbidade e mortalidade a que essas gestações estão associadas, a boa prática obstétrica contemporânea exige o conhecimento de suas principais complicações e o acompanhamento pré-natal diferenciado com o in-

tuito de diagnosticar e intervir precocemente nas complicações, tanto maternas quanto fetais.

Outrossim, é fundamental a determinação ultrassonográfica da corio- nicidade, no primeiro trimestre da gestação, para identificar as gestações monocoriônicas, que devem ser avaliadas quinzenalmente para diagnósti- co precoce das complicações que ocorrem exclusivamente nesse subgrupo.

### Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/def/htm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>; acessado em: 31 de maio de 2015.
2. Blickstein I. Definition of multiple pregnancy. In: Blickstein I, Keith L (eds.), *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation, and perinatal outcome*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2005. p.85-6.
3. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Shanna S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3):824-9.
4. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolalde KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(10):999-1003.
5. Hofmeister C, Brizot ML, Liao A, Francisco RP, Zugallb M. Two-stage transvaginal cervical length screening for preterm birth in twin pregnancies. *J Perinat Med* 2010; 38(5):479-84.
6. Kang HJ, Liao AW, Brizot ML, Francisco RP, Krebs VL, Zugallb M. Prediction of intrauterine death and severe preterm delivery in twin pregnancies discordant for major fetal abnormality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 175:115-8.
7. Doherty JD. Perinatal mortality in twins, Australia, 1973-1980. *Acta Genet Med Gemellol* 1988; 37(3-4):313-9.
8. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RP, Krebs VL et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(1):82.e1-9.



9. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2):128.e1-12.
10. Llem S, Schult E, Hegeman M, Bals J, de Boer K, Bloemenkamp K et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9901):1341-9.
11. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(4):352-8.
12. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papilemk E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(1):114-25.
13. Assunção RA, Liao AW, Brizot ML, Krebs VL, Zugailb M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(4):447-51.
14. Gilmanala SV, Obeysekera MA, Sturgiss S, Bell R. Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study. *Hum Reprod* 2011; 26(9):2549-57.
15. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118(4):928-40.
16. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(2):136-44.
17. Luminoso D, Figueira CO, Martins M, Peralta CF. Fetal brain lesion associated with spontaneous twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(6):721-2.
18. Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Okumura M, Marques MS, Krebs V et al. Conjoined twins pregnancies: experience with 36 cases from a single center. *Prenat Diagn* 2011; 31(12):1120-5.
19. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013; 369 (14):1295-305.

# 63 Restrição do crescimento fetal

LUCIANO MARCONDES MACHADO NARDOZZA

ANA CRISTINA PEREZ ZAMARIAN

## Introdução

A restrição do crescimento fetal (RCF) pode ser definida como um processo capaz de modificar e restringir o potencial de crescimento do feto.<sup>1</sup> Na prática clínica, é definida por meio do percentil de peso em relação à idade gestacional, sendo considerada RCF quando o peso fetal está abaixo do percentil 3 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou abaixo do percentil 10 pelo American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG).<sup>1,2</sup>

A RCF constitui intercorrência que acomete de 5 a 10% das gestações,<sup>3</sup> sendo a segunda principal causa de mortalidade perinatal, responsável por cerca de 30% dos natimortos, além de determinar maior frequência de nascimentos prematuros e asfixia intraparto. Também está associada a complicações neonatais, incluindo aspiração meconial, distúrbios metabólicos e hematológicos, disfunção cognitiva e paralisia cerebral. Alguns estudos epidemiológicos relatam, ainda, maior incidência de coronariopatias, hiper-

tensão arterial e diabetes na vida adulta.<sup>4</sup> No entanto, em até 75% dos casos, a RCF não é detectada no pré-natal,<sup>5</sup> tornando a doença um dos principais desafios da obstetrícia atual. Para definir estratégias para melhorar sua detecção, é essencial o conhecimento profundo de suas formas clínicas e seus fatores de risco.

Nessa linha de raciocínio, é estabelecer um grande desafio atual a diferenciação entre o pequeno para a idade gestacional (constitucional) e o restrito “verdadeiro” (patológico), sendo este último predisposto a maior morbidade e mortalidade.<sup>6</sup> Infelizmente, ainda não está disponível nenhum método diagnóstico eficaz na diferenciação dessas duas entidades. Atualmente, analisa-se um conjunto de fatores e considera-se o feto acometido pela restrição do crescimento quando algum desses fatores está alterado. Assim, destacam-se o peso fetal abaixo do percentil 3, oligoânnio e alterações de dopplervelocimetria (uterinas, artérias umbilicais e artéria cerebral média). A dopplervelocimetria alterada sugere uma redistribuição hemodinâmica como adaptação à pouca nutrição.<sup>6</sup> Além disso, comumente se encontram sinais histológicos e bioquímicos de disfunção placentária e aumento do risco de pré-eclâmpsia.

## **Etiologia**

A etiologia da RCF é multifatorial, podendo ser didaticamente subdividida em causas maternas, fetais e decorrentes da insuficiência vascular uteroplacentária, e não é incomum a sobreposição dos fatores etiológicos.

## **Fatores fetais**

Entre os fatores fetais, estão as alterações cromossômicas (p.ex., trissomias 13, 18, 21), síndromes gênicas, infecções intrauterinas (p.ex., toxoplasmose, rubéola), gestações múltiplas e erros inatos do metabolismo.

### Fatores maternos

1. Doenças clínicas: os estados hipertensivos da gravidez, em todas as suas formas, elevam em duas a três vezes a incidência de RCF, por diminuição da perfusão uteroplacentária. Existe forte associação entre pré-eclâmpsia e RCF por causa da invasão trofoblástica deficiente.<sup>7</sup> Outras doenças como diabetes melito insulino-dependente com vasculopatia, cardiopatias cianóticas, pneumopatias restritivas e doenças renais graves, doenças autoimunes (colagenoses, síndrome do anticorpo antifosfolípide), trombofilias hereditárias ou adquiridas, hiper-homocisteinemia e anemias graves também associam-se à RCF.<sup>8,9</sup>
2. Transtornos de nutrição: a desnutrição crônica prévia à gravidez associa-se à incidência de 40% de recém-nascidos de baixo peso, decorrentes tanto da prematuridade quanto da RCF, com mortalidade durante o primeiro ano de vida quatro vezes superior.<sup>10</sup>
3. Uso de drogas: destaca-se o tabagismo, que é uma causa prevenível de RCF. A exposição ao monóxido de carbono reduz a capacidade da hemoglobina fetal de carrear oxigênio, e a nicotina induz à liberação de catecolaminas maternas que reduzem a perfusão placentária. Igualmente, o fumo passivo, o uso de drogas, álcool, substâncias teratogênicas (anticonvulsivantes, anticoagulantes do tipo varfarínicos, agentes antineoplásicos e antagonistas do ácido fólico), a exposição a radiações e a habitação em altitude elevada constituem fatores etiológicos de RCF.<sup>11</sup>

### Fatores placentários

A interação entre as circulações materna e fetal na placenta é fundamental para a adequada troca de nutrientes e oxigênio. Postula-se que essa adaptação decorra de processo fisiológico e contínuo denominado "ondas de mi-

gração trofoblástica". Entre a 6ª e a 12ª semana de gravidez, a invasão citotrofoblástica estabelece-se nos tecidos deciduais, inclusive nos segmentos intradeciduais das artérias espiraladas. A segunda onda ocorre entre a 16ª e a 18ª semana, quando a invasão endovascular estende-se para os segmentos intramiométriais das artérias espiraladas, que perdem a camada musculoe-lástica (substituída por matriz fibrinoide), o que determina queda acentuada da resistência ao fluxo, além de existir menor responsividade a agentes vasoconstritores locais.<sup>12,13</sup> Acredita-se, hoje, que essa invasão trofoblástica é contínua, sendo incorreta a denominação de primeira e segunda onda.

A placentação inadequada, ou seja, a ausência de destruição da porção musculoe-lástica das artérias espiraladas na migração trofoblástica originará um território com alta resistência ao fluxo sanguíneo. Haverá, assim, uma diminuição da nutrição do espaço intervilo e possibilidade de maior ação de elementos vasoconstritores, já que a inervação não foi afetada. Placentação anormal define-se quando não ocorre a invasão trofoblástica da porção miométrial das arteríolas espiraladas.<sup>14</sup> Nessa ocasião, ocorre maior frequência de doença hipertensiva específica da gestação e RCF. A menor perfusão uteroplacentária associada à doença vascular materna é responsável por cerca de 25 a 30% dos casos de RCF e é a causa mais comum em fetos não anômalos.

### Diagnóstico

O diagnóstico é realizado por meio de dados clínicos e de propedêutica subsidiária. Inicialmente, a determinação da idade gestacional torna-se imperiosa para que haja suspeita da presença da RCF e sua confirmação possa ser realizada. A acurácia na determinação da idade gestacional é sempre melhor por meio dos parâmetros ultrassonográficos, principalmente quando a ultrassonografia (US) é realizada precocemente na gestação. O comprimento

craniocaudal ou cabeça-nádega pode ter um erro de 5 a 7 dias na determinação da idade gestacional no primeiro trimestre.

### **Clínica**

Entre os dados clínicos, destaca-se a anamnese pré-natal cuidadosa para identificação de fatores de risco para RCF, como intercorrências maternas, história obstétrica pregressa (ocorrência de recém-nascidos de baixo peso, com crescimento restrito e/ou malformações) e atual (com eventual exposição a algum fator etiológico envolvido na RCF).

No exame físico, a mensuração cuidadosa e seriada da altura uterina, palpação uterina e inadequado ganho ponderal materno poderão contribuir para o rastreamento da RCF.

### **Ultrassonografia**

Na suspeita de RCF, a US deve ser usada para confirmar ou excluir o diagnóstico.<sup>15</sup> A estimativa de peso fetal por meio da US é o melhor teste para rastrear e diagnosticar RCF, além de fornecer dados para pesquisa da etiologia. A circunferência abdominal (CA) é menor na presença de RCF em virtude da diminuição do tamanho do fígado, da diminuição do glicogênio acumulado e da depleção do tecido adiposo da região abdominal. Isoladamente, a CA é a medida de maior sensibilidade para detecção da RCF.<sup>16</sup>

As estimativas de peso fetal que utilizam na equação as medidas de CA, CC, diâmetro biparietal e medida do fêmur apresentam a melhor acurácia.<sup>17</sup>

Além dos parâmetros antropométricos, a US é capaz de avaliar a **vitalidade** fetal pelo perfil biofísico fetal (PBF). A sequência de alteração das atividades biofísicas fetais diante da hipóxia obedece à ordem inversa de sua instalação durante a embriogênese. Dessa forma, a frequência cardíaca fetal é o primeiro parâmetro a se deteriorar, seguida do padrão dos movimentos

respiratórios, corporais e, por último, do tônus. Esses são considerados marcadores agudos da vitalidade fetal. Por meio da redistribuição do fluxo sanguíneo fetal secundário à hipoxemia crônica, ocorre diminuição progressiva do volume do líquido amniótico, que é um marcador crônico da vitalidade do produto conceitual.

### Dopplervelocimetria

Outro método de fundamental importância no diagnóstico e no manejo da RCF é a dopplervelocimetria. Por meio do Doppler, identificam-se os fetos restritos sob risco de hipóxia, o que corresponde a aproximadamente 40% dos casos.<sup>18</sup> Avaliando a circulação materna (artérias uterinas), fetoplacentária (artérias umbilicais) e fetal (artéria cerebral média, aorta abdominal, renais, ducto venoso, seio transversal), o Doppler disponibiliza, de forma não invasiva, possibilidade única de identificação da insuficiência placentária (importante causa de RCF) e de avaliação das alterações hemodinâmicas fetais que ocorrem em resposta à deficiência de oxigênio.

#### Dopplervelocimetria das artérias uterinas

A dopplervelocimetria das artérias uterinas tem papel fundamental no diagnóstico da placentação anormal. É geralmente realizada no segundo trimestre e é capaz de identificar gestações sob risco de insuficiência placentária e pré-eclâmpsia, doenças que frequentemente vêm acompanhadas de RCF, por meio do aumento da resistência (índice de pulsatilidade [IP] e do índice de resistência [IR]).

#### Dopplervelocimetria arterial fetal

Consiste na avaliação, principalmente, das artérias umbilicais e cerebrais médias, porém, também se pode analisar o território da aorta, das adrenais,

esplênicas e coronárias, entre outras. A avaliação da artéria umbilical reflete a resistência vascular placentária e está fortemente correlacionada à insuficiência placentária. Em condições normais, a resistência da artéria umbilical diminui progressivamente durante a gestação; já na insuficiência placentária ocorre o inverso.<sup>18</sup> A redução do fluxo placentário, habitualmente, é o primeiro sinal hemodinâmico observável da existência de lesão placentária e comprometimento da microcirculação vilositária (com pelo menos 50% dos vasos placentários obliterados). Essa lesão placentária causa diminuição da perfusão da artéria umbilical, podendo chegar à diástole ausente e/ou reversa nos casos críticos de hipóxia fetal.

A centralização hemodinâmica fetal é um passo na deterioração fetal em resposta à insuficiência placentária. Kjellmer et al.<sup>19</sup> e Peeters et al.,<sup>20</sup> em estudos em animais de experimentação, descreveram vasodilatação cerebral diante da hipóxia. Existe, portanto, uma vasodilatação seletiva para preservação de órgãos nobres (cérebro, coração e glândulas suprarrenais) e vasoconstrição de outros órgãos (rins, pulmões, intestino, pele e esqueleto) nesses fetos com hipoxemia.<sup>18</sup> Esse processo de centralização hemodinâmica passa por algumas etapas, nas quais existe piora progressiva do fluxo das artérias umbilicais com perda do seu componente diastólico, até que esse componente torna-se reverso, além de aumento de resistência do fluxo na aorta torácica distal, também com aumento do IP. A relação IP cérebro/umbilical torna-se, então, menor que 1, em vista da vasodilatação cerebral, aferida como queda no IP da artéria cerebral média.

O aparecimento de desacelerações tardias na cardiotocografia tem um espaço de 2 semanas entre o aparecimento da centralização hemodinâmica e a alteração do traçado.<sup>21</sup> A presença de anormalidades na cardiotocografia corresponde à presença de 77% de fetos hipóxicos ou acidóticos.<sup>21</sup> Existem, então, alterações dos índices de líquido amniótico, e o feto per-



de o automatismo cardíaco, com a perda da reatividade. O período para o aparecimento desses achados depende da capacidade do feto reduzir seu aporte metabólico.<sup>21</sup>

O desaparecimento do componente diastólico da dopplervelocimetria das artérias umbilicais coincide com a presença de alterações do equilíbrio acidobásico. Nesse grupo, existe uma mortalidade perinatal aumentada com número elevado de complicações neonatais, atribuídas à vasoconstrição em diversos órgãos.

#### Dopplervelocimetria venosa

O território venoso fornece informações sobre a resposta cardiovascular do feto, em especial o ducto venoso.<sup>18</sup> Os fetos em regime de hipóxia e com perfil hemodinâmico alterado (centralização hemodinâmica) têm alterações progressivas no fluxo do território venoso. O ducto venoso é amplamente utilizado para avaliação venosa fetal, apresentando-se como uma onda de velocidade de fluxo pulsátil com três componentes: sístole (onda S), diástole (onda D), ambas ventriculares, e contração atrial (onda A). As alterações do ducto venoso ocorrem na onda A, com a perda da capacidade de contração atrial, na qual pode-se observar um aumento do IP com evolução para onda A zero e reversa (acidemia fetal). Nesses casos de onda A reversa, encontra-se até 41% de mortalidade perinatal.

#### Classificação

Estudos mais recentes têm subdividido a RCF segundo a idade gestacional do seu aparecimento. Define-se a RCF em precoce quando ela ocorre antes da 34ª semana de gestação e a tardia, após a 34ª semana. Essa subdivisão se deve ao fato de a RCF apresentar fisiopatologia diferente de acordo com a idade gestacional em que se apresenta. A restrição precoce ocorre antes da 34ª se-

mana e tem maior associação com hipóxia e lesão placentária.<sup>6</sup> Em 50% dos casos, está associada à pré-eclâmpsia. A alteração da dopplervelocimetria ocorre por meio de deterioração progressiva do Doppler da artéria umbilical, evoluindo com alterações do ducto venoso. Além disso, possui um período de latência para deterioração grave, que pode durar semanas, podendo e devendo ser acompanhada com o Doppler de artéria umbilical e ducto venoso (nos casos de centralização fetal e/ou presença de diástole zero/reversa em AU).<sup>6</sup>

A RCF tardia ocorre após a 34<sup>a</sup> semana de gestação e geralmente não está associada à pré-eclâmpsia, e o feto acometido tem menor tolerância às modificações hemodinâmicas. Nesse caso, a dopplervelocimetria das artérias cerebrais média assume fundamental importância, associando a diminuição da sua resistência ao aumento da morbidade perinatal.<sup>6</sup>

### **Conduta**

Não existe, na atualidade, intervenção terapêutica efetiva capaz de reverter, nem ao menos interromper, o curso progressivo da insuficiência placentária. Otimizar a assistência e decidir o momento apropriado do parto (risco de acidemia x prematuridade) é ainda a principal estratégia.

Medidas gerais como limitação da atividade física diária e repouso em decúbito lateral esquerdo, embora amplamente recomendadas, não dispõem de evidências científicas demonstrando seus benefícios.<sup>22</sup> Há vários estudos multicêntricos que demonstram o não benefício de maneira estatisticamente significativa do uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses na prevenção e no tratamento da RCF. Deve-se prevenir ou tratar possíveis fatores de risco envolvidos na etiologia da RCF, dispensando-se atenção especial ao tabagismo.

Nos casos de restrição precoce do crescimento fetal, procede-se à investigação de anormalidades estruturais ou cromossômicas, de infecções fetais

e de má adaptação circulatória uteroplacentária. Quanto à insuficiência placentária, enquanto se adota a conduta obstétrica expectante, monitoram-se a maturidade e a vitalidade fetais, com antecipação do parto quando a primeira estiver presente ou a segunda, comprometida. Para a realização desse acompanhamento, utilizam-se os exames propedêuticos anteriormente descritos: a US, a cardiotocografia anteparto e principalmente a dopplervelocimetria.

Nos casos de RCF acima do percentil 3 do peso fetal estimado e com dopplervelocimetria e índice do líquido amniótico (ILA) normais, pode-se acompanhar a gestação até 40 semanas. Nos fetos com peso abaixo do percentil 3, porém com ILA e Doppler normais, pode-se acompanhar a gestação até a 37ª semana e, então, opta-se pela resolução da gestação.

Nos casos de RCF e alterações do Doppler arterial, a conduta depende da idade gestacional e dos parâmetros de vitalidade, principalmente o Doppler venoso e o PBF.

A dopplervelocimetria da artéria umbilical é a única medida que pode informar o diagnóstico e o prognóstico ao mesmo tempo para o acompanhamento da RCF. A progressão do modelo da artéria umbilical para diástole ausente ou reversa está correlacionada a risco de óbito fetal.<sup>6</sup> Mais de 40% dos fetos com acidose ao nascimento tinham um padrão de diástole zero/reversa na artéria umbilical.<sup>6</sup>

Fetos com aumento de resistência de artéria umbilical e/ou diminuição da resistência da ACM e/ou centralização de fluxo fetal, porém com diástole da artéria umbilical presente nas três situações descritas, podem ser acompanhados com controle rigoroso da vitalidade fetal (Doppler arterial, venoso, PBF, cardiotocografia computadorizada) até 37 semanas de gestação. Atingido o termo, a resolução do parto deve ser realizada.

Acima de 34 semanas, a presença de diástole zero na artéria umbilical é indicativa de resolução da gestação. Nos casos em que se depara com

esse padrão de Doppler em gestações antes de 34 semanas, é preciso realizar internação, corticoterapia e controle diário da vitalidade fetal com dopplervelocimetria arterial e venosa, cardiotocografia computadorizada e PBF.

A dopplervelocimetria do ducto venoso é o mais forte parâmetro do Doppler fetal para prever o risco na RCF precoce. Estudos mostram que alteração na onda do ducto venoso está correlacionada com estado avançado do comprometimento fetal.<sup>6</sup>

Em gestações com fetos com diástole reversa na artéria umbilical e/ou aumento de resistência do ducto venoso (com onda A ainda presente), a resolução da gestação está sempre indicada a partir de 30 semanas. Se a gestação encontra-se antes de 30 semanas, são necessários internação, corticoterapia e controle diário da vitalidade fetal com dopplervelocimetria arterial e venosa, cardiotocografia computadorizada e PBF.

A onda A do ducto venoso zero ou reversa está correlacionada à mortalidade perinatal independentemente da idade gestacional. Portanto, essa situação é suficiente para indicar o parto se atingida a idade gestacional mínima de sobrevivência da UTI neonatal do serviço e após a realização de corticosteroide.

Em 50% dos casos, a alteração na dopplervelocimetria do ducto venoso aparece antes da perda da *short-term variation* na cardiotocografia computadorizada; portanto, em metade dos casos essa alteração cardiotocográfica precede a alteração do ducto venoso e está fortemente associada à acidemia, justificando o emprego desse método na avaliação da vitalidade fetal.

Em relação à via de parto, ela deve ser individualizada para cada paciente. Deve-se sempre considerar que fetos com crescimento restrito, mesmo com dopplervelocimetria normal, podem apresentar menor reserva ao estresse do trabalho de parto, portanto, é necessário redobrar os cuidados em uma possível indução do parto e, se possível, evitar o uso de prostaglandinas em casos de restrição mais grave (peso abaixo do percentil 3). Nos casos dos

fetos com insuficiência placentária grave (diástole zero da artéria umbilical) e suspeita de acidose (artéria umbilical com diástole reversa, alteração de ducto venoso), recomenda-se a via alta.

### **Considerações finais**

A RCF é atualmente um dos campos mais complexos da obstetrícia. A incapacidade do feto adquirir o peso correspondente ao potencial genético aumenta a mortalidade e a morbidade perinatais. Nesse contexto, o diagnóstico precoce, permitindo a identificação etiológica e possibilitando o acompanhamento adequado da vitalidade fetal, direciona para a escolha do momento ideal do parto, minimizando os riscos inerentes à prematuridade e à hipóxia intrauterina, uma vez que até o presente momento não existe terapêutica intrauterina capaz de reverter nem interromper o curso progressivo da insuficiência placentária.

### **Caso clínico**

Paciente de 30 anos, primigesta de 33 semanas e 6 dias (data da última menstruação [DUM] e US precoce) comparece ao pronto-socorro por diminuição da movimentação fetal há 3 dias.

Ao exame físico: paciente em bom estado geral, corada, hidratada, PA: 120 x 80 mmHg.

Ao exame obstétrico: dinâmica uterina ausente. Altura uterina: 26 cm, escava ocupada pelo polo cefálico, dorso fetal à direita, BCF: 150 bpm.

Toque vaginal: colo uterino grosso, posterior e impérvio.

Hipótese diagnóstica: restrição do crescimento fetal.

Exame subsidiários: US obstétrica com dopplervelocimetria e cardiotocografia.

**Resultados:**

- cardiografia: ausência de acelerações transitória, variabilidade presente e moderada;
- US obstétrica com Doppler: gestação tópica de 33 semanas e 6 dias pela DUM, biometria atual para 30 semanas e 2 dias. Peso fetal estimado em 1.132 g (percentil < 3), ILA 98, placenta posterior grau III, centralização de fluxo fetal com dopplervelocimetria das artérias umbilicais com diástole ausente e dopplervelocimetria do ducto venoso com onda A positiva e IP no percentil 90 para a idade gestacional.

**Diagnóstico clínico:** restrição de crescimento fetal com alteração da dopplervelocimetria fetal.

**Conduta:** internação para avaliação diária da vitalidade fetal, corticoterapia e resolução da gestação por meio de parto cesáreo após a corticoterapia.

**Referências bibliográficas**

1. Nardoza LM, Araujo JE, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(1):1-13.
2. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn Infants by weight and gestational age editor. *J Pediatr* 1967;71(2):159-63.
3. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden Intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(9):801-7.
4. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
5. Hepburn M, Rosenberg K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:212-6.
6. Gratacos E, Figueras F. Update on diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of stage based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86-98.

7. Galan, HL, Rigano, S, Radaelli T, Cetini I, Bozzo M, Chyu J, et al. Reduction subcutaneous mass, but not lean mass, in normal fetuses in Denver, Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:839.
8. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Gulguet M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with Intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347(1):19-25.
9. McCowan LM, Craige S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(4):981-5.
10. Nathanielsz PW. The Dutch hunger winter. In: *Life in the womb: the origin of health and disease*. Ithaca: Promethean Press, 1999. p.33.
11. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health* 1994;84:1127.
12. Fleisher A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(4):806-13.
13. Carrera JM, Malafré J, Otero F, Rubio R, Carrera M. Síndrome de mal adaptación circulatoria materna: bases etiopatogénicas y terapéuticas. In: Carrera JM (ed.). *Doppler en obstetricia*. Barcelona: Masson-Salvat, 1992. p.335-60.
14. Robertson WB, Brosens I, Pijnenborg R, De Wolf F. The making of placental bed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;18(5-6):255-66.
15. Harding K, Evans S, Newnham J. Screening for the small fetus: a study of the relative efficacies of ultrasound biometry and symphysiofundal height. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:160.
16. Snijders RJ, Nicolai KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:34.
17. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Bors-Koefoed R, Nochimson DJ. Fetal weight estimation formulas with head, abdominal, femur, and thigh circumference measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:410.
18. Botosis D, Vrachnis N, Christodoulakos G. Doppler assessment of the Intrauterine growth-restricted fetus. *Ann NY Acad Sci* 2006;1092:297-303.
19. Kjellmer I, Karlsson K, Olsson T, Rosen KG. Cerebral reactions during intrauterine asphyxia in the sheep. I. Circulation and oxygen consumption in the fetal brain. *Ped Res* 1974;8(1):50-7.
20. Peeters LL, Sheldon RE, Jones Jr MD, Mahowski EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:637-46.

21. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):605-10.
22. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(2):140-6.



# 64 Doença hemolítica perinatal

RENATO AUGUSTO MOREIRA DE SÁ

CRISTIANE ALVES DE OLIVEIRA

## Introdução

Quantidades muito pequenas de hemácias fetais ganham a circulação materna em praticamente todas as gestações desde seu início, sendo o volume crescente com a idade gestacional e maior no momento do parto. Já no primeiro trimestre, cerca de 3% das gestantes apresentam hemácias fetais na circulação periférica, chegando a 46% no terceiro trimestre.

Aloimunização ou isoimunização são termos que se referem à resposta imunológica a um antígeno da mesma espécie. Nesse caso, seriam antígenos específicos presentes nas hemácias fetais. Embora seja vasto o número de antígenos eritrocitários fetais, a incompatibilidade Rh e ABO é responsável por cerca de 98% dos casos de doença hemolítica perinatal (DHPN): a primeira responde por 1/3 dos casos, e a segunda, por 2/3 deles. Os 2% restantes são causados por anticorpos/antígenos irregulares.

Este capítulo trata da incompatibilidade Rh, a única passível de profilaxia da isoimunização pelo emprego da imunoglobulina anti-Rh e responsável pelos casos mais graves.

**Definição/descrição**

Entende-se por DHPN a anemia hemolítica fetal causada pela presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal, caracterizada pela síntese de anticorpos por parte da gestante contra antígeno específico da hemácia do feto.

A transferência de anticorpos (IgG) maternos para a circulação fetal leva à hemólise e, em consequência, à anemia, à presença de formas eritrocitárias jovens na circulação periférica (eritroblastos) e à persistência de focos extramedulares de hematopoese. Com o agravamento da doença, pode surgir hipertensão portal seguida por hipoproteïnemia, ascite, falência hepática e anasarca (hidropisia fetal).

Em razão da sua alta prevalência e gravidade, os antígenos do sistema Rh são os mais importantes no contexto da DHPN.

Os antígenos do sistema Rh estão localizados no braço curto do cromossomo 1 e podem ser agrupados em três pares: Dd, Cc e Ee. O par Dd é o mais importante, visto que responde pelo maior poder antigênico. O antígeno d, recíproco do D, nunca foi detectado; por isso, é a presença do D que determina ser o indivíduo Rh-positivo.

**Quadro clínico**

Entre as gestações acometidas pela aloimunização Rh(D), 70 a 75% cursam com algum grau de agressão fetal. Destas, cerca de 50% apresentam doença leve; 25 a 30%, doença moderada; e 20 a 25%, doença grave.

Determinam a severidade da DHPN Rh(D) os títulos de anticorpos maternos, a avidéz das imunoglobulinas pelo antígeno Rh(D) e a capacidade do feto em compensar a hemólise.

Fora do Sistema Rh, Kell, Fy<sup>a</sup> (Duffy) e S são antígenos relacionados à necessidade de tratamento fetal ou neonatal.

## Causas

As transfusões fetomaternas são responsáveis pela quase totalidade dos casos de isoimunização Rh(D). Outras causas possíveis são o contato com o sangue Rh(D)-positivo por meio de transfusão de sangue incompatível ou compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis.

A porcentagem de indivíduos Rh(D)-negativos que desenvolve resposta imune ao contato com hemácias Rh(D)-positivas depende, em parte, do volume de sangue desse contato. Enquanto alguns indivíduos desenvolvem resposta imune com quantidades tão pequenas quanto 0,5 mL, a maioria (80%) apresenta resposta com quantidades próximas a 450 mL.

O método de Kleihauer-Betke é utilizado para se quantificar a hemorragia fetomaterna. Considera-se hemorragia significativa quando se encontram 5 ou mais células fetais por campo microscópico. Esse método é útil sempre que se suspeita de hemorragia fetomaterna de magnitude incerta, como no trauma abdominal.

Essa resposta imune primária é lenta, ocorrendo dentro de 5 a 15 semanas após a imunização e acarretando a produção da imunoglobulina M (IgM). A IgM tem meia-vida curta e alto peso molecular, o que impede sua passagem através da barreira placentária.

Em uma gestação subsequente, o novo contato com o antígeno Rh(D) faz com que os linfócitos B de memória rapidamente se proliferem e produzam a imunoglobulina G (IgG), aumentando os títulos maternos. A IgG, de baixo peso molecular, atravessa a placenta e deflagra a hemólise fetal (são quatro os subtipos de IgG; a doença de maior gravidade está associada ao subtipo I).

A hemorragia fetomaterna também pode ocorrer nas seguintes situações:

- abortamento;
- neoplasia trofoblástica gestacional;
- gravidez ectópica;

- procedimentos invasivos intraútero (p.ex., biópsia de vilo corial, amniocentese e cordocentese);
- óbito fetal;
- hemorragia materna durante assistência pré-natal;
- trauma abdominal materno.

### Diagnóstico

O diagnóstico de aloimunização Rh(D) baseia-se na detecção de anticorpos anti-Rh(D) no soro materno. Portanto, a tipagem Rh(D) e a pesquisa de anticorpos maternos devem ser realizadas na primeira consulta de pré-natal.

O teste de Coombs indireto é utilizado para avaliar a presença de anticorpos maternos.

Para mulheres Rh(D)-negativo e Coombs indireto negativo, deve-se repetir a pesquisa de anticorpos maternos (Coombs indireto) com 28 semanas, e daí até o parto. A presença de teste de Coombs indireto positivo requer avaliação diagnóstica adicional.

O teste de Coombs indireto é utilizado para discriminar os fetos sob risco de doença, mas não é utilizado isoladamente para o diagnóstico da anemia fetal. Em geral, títulos iguais ou superiores a 1:16 demandam propedêutica especializada.

### Anamnese

- Investigar a existência de incompatibilidade sanguínea entre o casal.
- Arguir sobre a ocorrência de situações passíveis de sensibilização materna.
- Pesquisar história prévia:
  - a doença pode manter a mesma gravidade em sucessivas gestações ou, mais comumente, ter um caráter progressivo;

- relatos de óbitos fetais ou neonatais, transfusão intraútero ou ex-sanguineotransfusão denotam quadros graves, sendo recomendável maior vigilância fetal.
- A DHPN raramente atinge a primeira gestação.

Exames laboratoriais

- Sangue materno: tipagem Rh e teste de Coombs indireto;
- sangue paterno: Rh-positivo ou Du positivo.

Ultrassonografia

Embora a ultrassonografia (US) permita o diagnóstico preciso da hidropisia, sua sensibilidade no diagnóstico da anemia fetal é questionável. Não são raras as situações em que fetos seriamente anêmicos não apresentam qualquer sinal de suspeição da anemia.

Vários parâmetros ultrassonográficos foram propostos para predizer a presença de anemia fetal (Tabela 1), como espessamento placentário, derrame pericárdico, aumento do diâmetro da veia umbilical, hepatomegalia, esplenomegalia, mas nenhum se mostrou confiável para utilização na prática clínica.

A hidropisia não é observada até que a hemoglobina fetal tenha um déficit de pelo menos 7 g/dL (abaixo da hemoglobina média para a idade gestacional).

TABELA 1 Parâmetros sonográficos propostos para a detecção da anemia fetal	
Placenta espessada	Placentomegalia: <ul style="list-style-type: none"><li>• o aumento da espessura placentária (&gt; 4 cm), com perda da sua arquitetura e acentuação da sua homogeneidade, parece ser o primeiro sinal da doença</li></ul> Avaliação prejudicada na presença de polidrâmnio (por causa da redução da espessura placentária por compressão)

(continua)

**TABELA 1** Parâmetros sonográficos propostos para a detecção da anemia fetal (*continuação*)

Derrame pericárdico	Possivelmente um sinal precoce no feto descompensado
Hepatomegalia	Significativa correlação entre perímetro hepático e hematócrito fetal Técnica de difícil reprodutibilidade

**Dopplerfluxometria**

O emprego do Doppler no manejo da DHPN visa a detectar as alterações hemodinâmicas compensatórias do feto, diante da anemia.

Embora vários vasos e territórios fetais tenham sido pesquisados, a medida do pico de velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (ACM-PSV) apresentou os melhores resultados na avaliação da anemia fetal severa, presente ou não a hidropisia. Segundo Mari et al.,<sup>1</sup> o método tem 100% de sensibilidade na predição de anemia moderada ou severa, para uma taxa de falso-positivos entre 12 e 15%. O teste é positivo quando encontrados valores maiores que 1,5 múltiplos da mediana para a idade gestacional (Figura 1).

A adoção dessa técnica em vários centros especializados tem gerado maior experiência e novas propostas diagnósticas, como o seu emprego na programação das sucessivas transfusões intraútero e sua correlação com o valor da hemoglobina fetal.

**Cordocentese**

A cordocentese é o padrão-ouro na investigação fetal; permite não só determinar precisamente o hematócrito como também o tipo sanguíneo fetal. De qualquer forma, a cordocentese é reservada para as situações de alta suspeição de anemia, a partir dos achados ao Doppler (ACM-PSV) e à US. Possui maior risco de complicações e também propicia aumento da sensibilização materna, especialmente quando do acesso transplacentário.

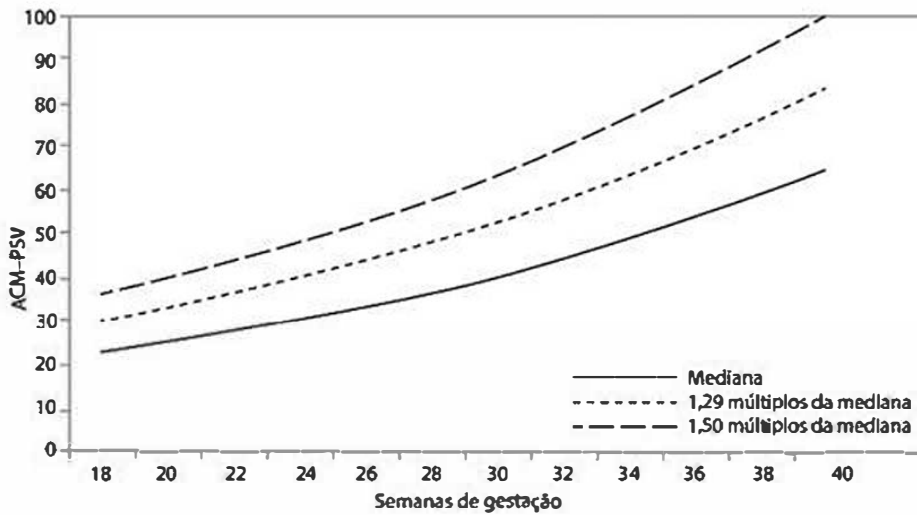


FIGURA 1 Pico de velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média. Curva de Mari et al., 2000.<sup>1</sup>

ACM-PSV: artéria cerebral média – pico da velocidade sistólica máxima.

## Diagnóstico diferencial

### No feto

O principal diagnóstico diferencial deve ser feito quando dos quadros mais graves relacionados à hidropisia fetal. A hidropisia fetal imune (HFI) compreende um subgrupo cuja causa é a isoimunização do antígeno eritrocitário, como Rh-(D), Kell, etc. As hidropisias fetais não imunes (HFNI) correspondem a todas as outras, cuja causa não possa ser atribuída à anteriormente citada. A HFI e a HFNI são indistinguíveis ao exame ultrassonográfico ou no exame clínico. A HFNI representa quase 90% dos casos de hidropisia descritos na literatura mundial, após o advento da imunoglobulina anti-Rh. De maneira geral, as causas mais comuns de HFNI são alterações gênicas e cromossômicas, malformações cardíacas, distúrbios hematológicos, infecções congênitas e a transfusão fetofetal em gestações gemelares. Também estão associados com fetos hidróticos as malformações pulmonares, gastrointestinais, renais

e alguns tumores. Ainda, muitos casos permanecem como causa desconhecida, sendo chamados de idiopáticos.

No recém-nascido

É preciso fazer o diagnóstico diferencial com a icterícia fisiológica – que aparece mais tardiamente e é menos intensa. Às vezes, é preciso fazer o diagnóstico diferencial com as icterícias infecciosas que são excepcionais e têm, na maioria das vezes, parâmetros epidemiológicos.

Classificação

TABELA 2 Classificação clínica da doença hemolítica perinatal Rh(D)

Leve	Anemia fetal discreta (Hb > 12 a 13 g/dL) Icterícia neonatal de fácil resolução (bilirrubina indireta < 16 a 20 mg/dL) Hemoglobina pós-neonatal > 7 a 8 g/dL Não necessita de tratamento intraútero Prognóstico excelente, mesmo sem tratamento
Moderada	Anemia fetal intermediária (Hb entre 10 e 12 g/dL) Não desenvolve hidropisia; tratamento intraútero geralmente desnecessário Icterícia neonatal severa; risco de kernicterus na ausência de tratamento
Grave	Anemia severa (Hb < 9 g/dL) Início do acometimento fetal tão precoce quanto 18 semanas gestacionais Feto descompensado – desenvolve hidropisia <i>in utero</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• antes de 34 semanas: 10 a 12%</li><li>• após 34 semanas: 10 a 12%</li></ul>

Conduta

Os cuidados iniciam-se na primeira consulta pré-natal, quando da identificação do grupo sanguíneo e do fator Rh do casal.

O teste de Coombs indireto, se positivo, alerta o médico sobre a existência de isoimunização (fator Rh, ABO ou anticorpos irregulares), cabendo



ao obstetra identificar o antígeno. Para isso, está disponível, além da tipagem sanguínea, pesquisa de anticorpos irregulares pelo painel de hemácias.

#### **Gestante Rh-negativo não sensibilizada (Coombs indireto negativo)**

- Tipagem do sangue do parceiro (em caso de parceiro desconhecido, considerar como sendo Rh-positivo);
- teste de Coombs indireto na primeira consulta, repetido a cada 2 meses até 26 a 28 semanas e, então, mensalmente até o parto;
- profilaxia da isoimunização com imunoglobulina anti-Rh (ver a seguir).

#### **Gestante Rh-negativo sensibilizada (Coombs indireto positivo)**

O risco de hidropisia fetal varia de 10%, quando o Coombs indireto é igual a 1:16, até 75%, quando o título é igual a 1:128. O valor de  $\geq 1:16$  é usado para indicar conduta invasiva.

- Teste de Coombs indireto  $< 1:16$ : repetir o exame mensalmente até 24 semanas e, então duas vezes/semana até o parto;
- teste de Coombs indireto  $\geq 1:16$ : seguimento pelo Doppler (pico de velocidade máxima da artéria cerebral média [ACM-PSV]).

#### **Fetos gravemente acometidos em gestação anterior**

Em casos de fetos significativamente afetados em gestações anteriores (i. e., hidropisia, transfusão intrauterina), a titulação de Coombs indireto não é um parâmetro confiável para acompanhamento do comprometimento fetal. A anemia severa em gestação subsequente é quase regra. Por essa razão, deve ser iniciado monitoramento do grau de gravidade da anemia fetal precocemente por meio do Doppler, realizado 1 a 2 vezes/semana, a partir de 18 semanas de gestação.

**Avaliação da vitalidade fetal**  
A US e a dopplerfluxometria devem ser solicitadas em intervalos semanais para avaliação dos fetos de gestantes isoimunizadas.

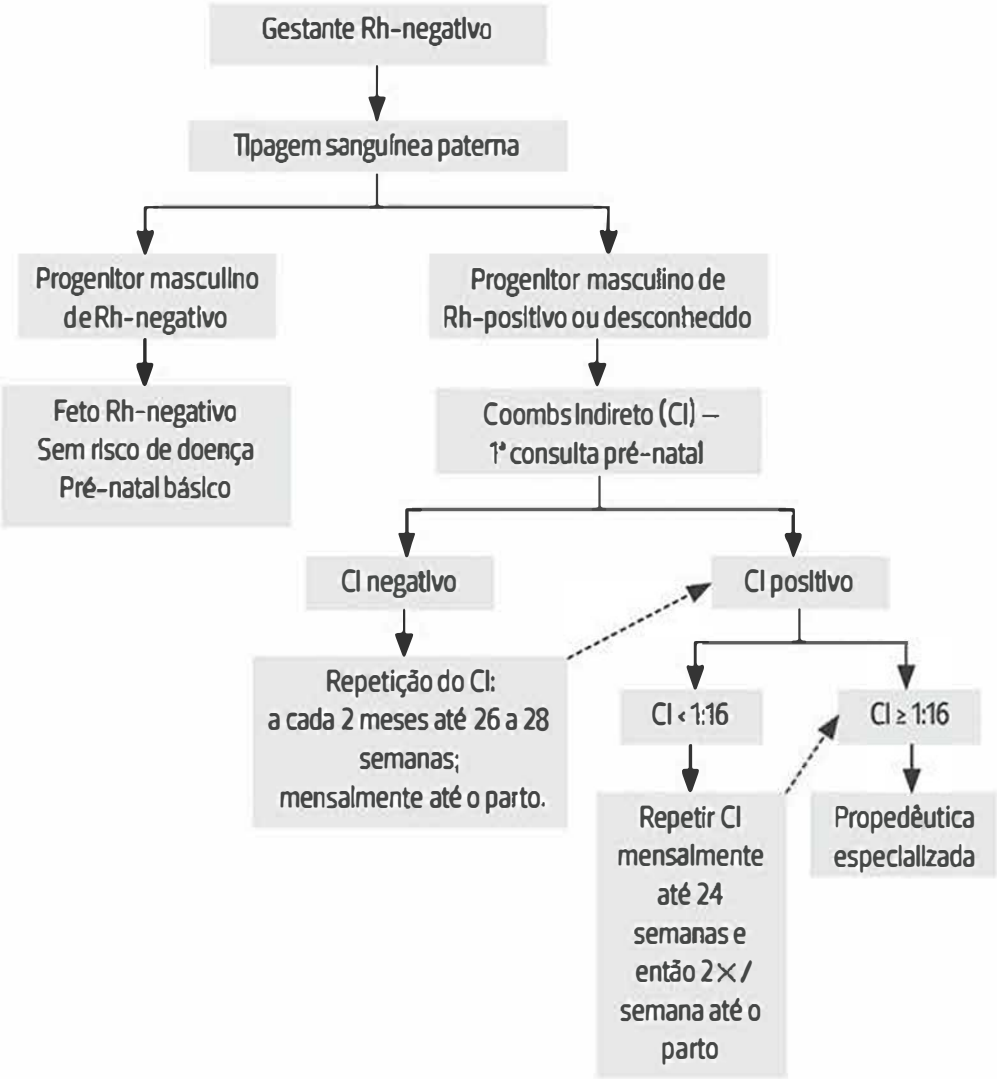
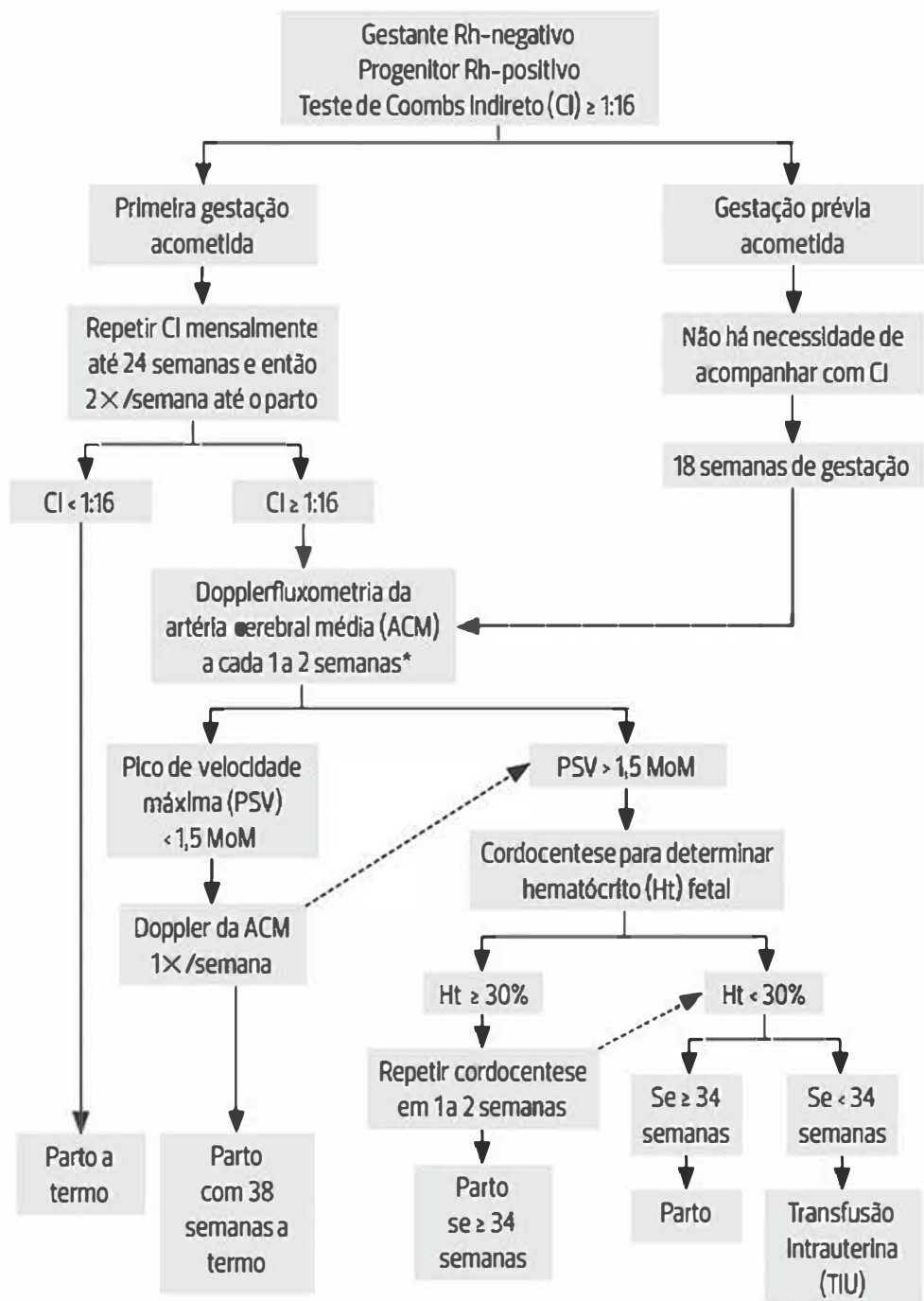


FIGURA 2 Conduta na doença hemolítica perinatal – teste de Coombs indireto.



**FIGURA 3** Acompanhamento – gestantes alomunizadas, título Coombs Indireto  $\geq 1:16$ .  
\*O intervalo entre a realização do Doppler é um critério de cada serviço, em geral, repetido a cada 1 ou 2 semanas, considerando a história obstétrica, os achados sonográficos e uma avaliação longitudinal do Doppler.

## Tratamento

### Transfusão intrauterina

A transfusão intrauterina (TIU) é, invariavelmente, o tratamento de escolha da DHPN severa em fetos com menos de 34 semanas gestacionais.

Casos selecionados, com histórico de hidropisia antes de 18 semanas, podem se beneficiar da administração materna de altas doses de imunoglobulina inespecífica, seguida por TIU entre 18 e 20 semanas.

Antes de 18 semanas, as transfusões fetais raramente são bem-sucedidas por causa da visualização limitada e do pequeno tamanho das estruturas anatômicas relevantes.

Anemia fetal grave pode ser definida como hematócrito abaixo de 30% ou 2 desvios-padrão abaixo da média do hematócrito para a idade gestacional, devendo ser indicado tratamento pelo risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca fetal.

São três as vias de acesso pelas quais a TIU pode ser realizada: intravascular, peritoneal e intracardíaca. Embora a escolha de uma dessas técnicas seja baseada na experiência própria de cada serviço, atualmente a abordagem intravascular é a mais empregada.

Na TIU, a monitoração ultrassonográfica contínua é obrigatória, e a cura-rização fetal, recomendável, visto que aumentam a segurança do procedimento. A tocolise e a sedação maternas são geralmente desnecessárias. Embora raras, complicações como ruptura prematura das membranas ovulares (RPMO), trabalho de parto prematuro (TPP), corioamnionite e óbito fetal são relatadas em todas as técnicas.

### Transfusão intravascular (TIV)

A técnica de transfusão intravascular pode apenas elevar o hematócrito fetal ou também diminuir a concentração de anticorpos circulantes, por meio da exsanguineotransfusão *in utero* (EXTIU).

A EXTIU consiste em uma troca intermitente do volume correspondente a 5% da massa sanguínea total do feto (cerca de 16 mL por 100 g de peso estimado), até que se atinja uma hemoglobina em torno de 16 g/dL. Apesar do menor risco de sobrecarga cardiovascular, a EXTIU tem sido pouco empregada, pois apresenta maior risco de complicações e demanda maior tempo de procedimento.

A complicação mais comum da técnica intravascular é a bradicardia fetal, presente em 8% dos casos.

O acesso à veia umbilical através da inserção placentária é sempre preferível; outras alternativas são alças livres de cordão, junto à inserção abdominal ou em porções intra-abdominais.

O volume de sangue a ser infundido pode ser obtido por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Volume a ser infundido [TIV]} = \frac{(\text{Hematócrito do doador}) - (\text{Hematócrito desejado})}{(\text{Hematócrito desejado}) \times (\text{Hematócrito fetal})} \times \text{Volume de sangue fetal}$$

O objetivo final da TIV é um hematócrito fetal entre 40 e 45%.

Considerando-se uma queda do hematócrito de aproximadamente 1% ao dia, as TIV serão realizadas com intervalos de 2 ou 3 semanas.

Em fetos hidróticos, o volume transfundido deve ser de apenas 50% do calculado, em função do risco de sobrecarga cardiovascular. Razão semelhante impede que fetos entre 18 e 24 semanas tenham seu hematócrito elevado em mais de quatro vezes. Ambas as situações determinam TIV com intervalos individualizados, habitualmente entre 2 e 4 dias.

### Conduta obstétrica

- Acelerar a maturidade pulmonar fetal entre 24 e 34 semanas, naqueles fetos sob risco de parto prematuro (gestante Rh-negativo aloimunizada);
- parto a termo, observando-se as indicações obstétricas para determinar a via de parto em:
  - gestantes Rh(D)-negativo não sensibilizadas;
  - gestantes Rh (D)-negativo sensibilizadas, com titulação de Coombs indireto  $< 1:16$ ;
  - gestantes Rh(D)-negativo sensibilizadas, com titulação de Coombs indireto  $\geq 1:16$  e pico de velocidade máxima da artéria cerebral média (ACM-PSV)  $< 1,5$  MoM;
- parto com idade gestacional  $\geq 34$  semanas nas gestantes Rh(D)-negativo sensibilizadas com indicação de TTU.

### Prevenção

Antes do desenvolvimento da imunoglobulina anti-D, aproximadamente 16% das mulheres Rh(D)-negativo se tornavam aloimunizadas depois de dois partos de fetos Rh(D)-positivo.

Após o uso de imunoglobulina anti-D, a taxa de aloimunização de gestantes Rh(D)-negativo caiu para 2% com a administração de dose única após o parto e para 0,1% quando da associação de uma dose de imunoglobulina administrada no terceiro trimestre da gestação.

A imunoglobulina anti-D é uma solução estéril que contém imunoglobulina G (IgG) anti-D (anti-Rh) obtida a partir de plasma humano. A dose individual de 300 mcg contém anti-D suficiente para suprimir a resposta imune a 15 mL de células vermelhas sanguíneas Rh-positivo (equivalente a 30 mL de sangue total de feto Rh(D)-positivo).

Após a administração da imunoglobulina, títulos baixos de anticorpos (Coombs indiretos  $\leq 1:4$ ) geralmente podem ser detectados no soro materno durante várias semanas.

Após administração da imunoglobulina anti-D, se o Coombs indireto estiver positivo em 24 horas, assume-se que a dosagem foi suficiente; se negativo, nova dose está indicada.

### Imunoglobulina anti-D

Uso de imunoglobulina anti-D em gestantes Rh(D)-negativo e Coombs indireto negativo:

- 28 semanas de gestação: 300 mcg, IM;
- até 72 horas após o parto (recém-nato Rh(D)-positivo com Coombs direto negativo): repetir a dose (300 mcg, IM);
  - se a imunoglobulina anti-D não for administrada nesse período, deve-se administrá-la tão logo seja reconhecida a omissão da prescrição. Proteção parcial é obtida com sua administração em um prazo de até 13 dias após o parto, e ainda há possivelmente algum efeito protetor quando do seu uso até 28 dias após o parto.

No caso de o parto ocorrer em menos de 3 semanas da administração da imunoglobulina anti-D, não é necessária nova dose, a não ser que seja detectada hemorragia fetomaterna importante.

### Caso clínico

#### História

- Uma mulher de 19 anos de idade apresenta gestação de 22 semanas.
- G2, Pl, A1 (abortamento provocado aos 15 anos).

- Exames de pré-natal: grupo sanguíneo A Rh-negativo. Coombs indireto 1:64.

### Exame físico

- Afebril, pulso 96 bpm, pressão arterial 110 × 68 mmHg.
- Abdome: útero com tamanho de aproximadamente 20 semanas. Ausência de dor à palpação.

### Exames complementares

- Laudo da US obstétrica: biometria fetal de 21 semanas, normoidrâmnio, peso fetal estimado de 475 g, placenta corporal posterior.
- Coombs indireto: 1:64.

### Perguntas

- Qual é o diagnóstico?
- Como se continuar a investigar?
- Conduta?

### Respostas

- Hipótese diagnóstica: gestante sensibilizada, provavelmente por incompatibilidade Rh.
- Outros exames necessários são: grupo sanguíneo e fator Rh do pai, Doppler de artéria cerebral média.

### Resultado dos exames solicitados

- Pai: grupo sanguíneo A, Rh-positivo.
- Velocidade máxima da ACM: 54 cm/s (Figura 4).



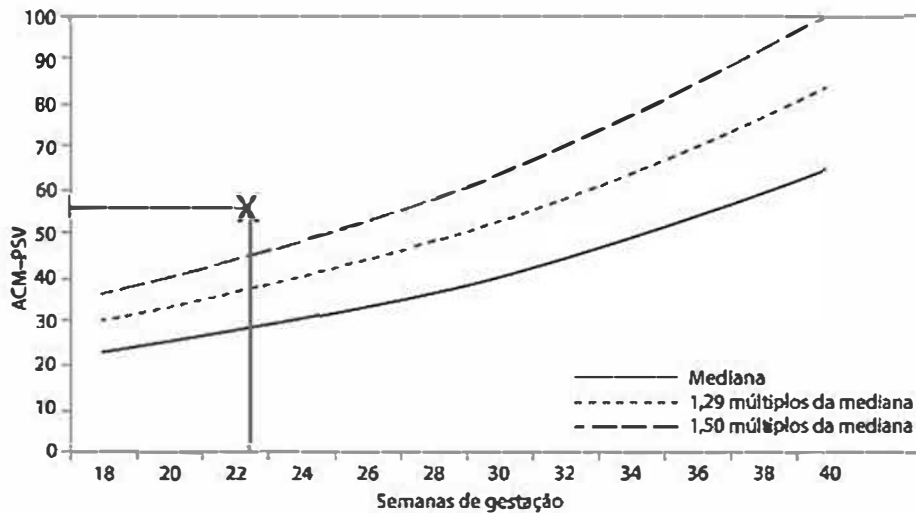


FIGURA 4 Pico de velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média. Curva de Mari et al., 2000.<sup>1</sup>

ACM-PSV: artéria cerebral média – pico da velocidade sistólica máxima.

### Conduta/tratamento

- Cordocentese com probabilidade de transfusão intrauterina (expectativa armada).
- Hematócrito/hemoglobina fetal.
- Tipagem sanguínea fetal.

### Conclusão

- O diagnóstico de aloimunização Rh(D) baseia-se na detecção de anticorpos anti-Rh(D) no soro materno. A tipagem Rh(D) e a pesquisa de anticorpos maternos (teste de Coombs indireto) devem ser realizadas na primeira consulta de pré-natal.
- A medida do ACM-PSV apresenta os melhores resultados na avaliação da anemia fetal grave, presente ou não a hidropisia.

- O valor de Coombs indireto  $\geq 1:16$  é utilizado para indicar conduta invasiva nas gestantes sem história anterior de feto gravemente acometido.
- A TIU é o tratamento de escolha da DHPN grave em fetos com menos de 34 semanas gestacionais.
- Parto no termo nas gestantes Rh(D)-negativo não sensibilizadas e nas gestantes Rh(D)-negativo sensibilizadas, com titulação de Coombs indireto  $< 1:16$  ou Coombs indireto  $\geq 1:16$  e pico de velocidade máxima da artéria cerebral média (ACM-PSV)  $< 1,5$  MoM.
- Antecipar o parto para 34 semanas nas gestantes Rh(D)-negativo sensibilizadas com indicação de TIU.
- A profilaxia da aloimunização Rh deve ser feita por meio da administração de imunoglobulina anti-D em gestantes Rh(D)-negativo e Coombs indireto negativo com 28 semanas, nos casos de sangramento, aborto, procedimentos invasivos e no parto (até 72 horas), com 300 mcg, IM, de imunoglobulina anti-D.

### Leitura suplementar

1. Abel DE, Grambow SC, Branczlo LR, Hertzberg BS. Ultrasound assessment of the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: a comparison of the near-field versus far-field vessel. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):986-9.
2. Daffos F, Forestier F, Mac Aleese J, Aufrant C, Mandelbrot L, Cabanis EA et al. Fetal curarization for prenatal magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn* 1988; 8(4):312-14.
3. Glanina G, Molse KJ Jr, Dorman K. A simple method to estimate the volume for fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13:94-7.
4. Harper DC, Swingle HM, Weiner CP, Bonthius DJ, Aylward GP, Widness JA. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(1):192-200.

5. Hudon L, Molse KJ Jr, Hegemler SE, Hill RM, Molse AA, Smith EO et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4):858-63.
6. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meenman RH, Oepkes D, Scherjon SA et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92(1):91-6.
7. Management of isoimmunization in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin 1986; 90.
8. Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342:9-14.
9. Molse KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Kirshon B, Deter RL, Sala JD, Cano LE. Comparison of four types of intrauterine transfusion: effect on fetal hematocrit. *Fetal Ther* 1989; 4(2-3):126-37.
10. Molse KJ Jr, Mari G, Fisher DJ, Huhta JC, Cano LE, Carpenter RJ Jr. Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusion for treatment of severe red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(3):776-84.
11. Nicolaides KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(4):920-6.
12. Nicolaides KH, Rodeck CH, Mibashan RS, Kemp JR. Have Liley charts outlived their usefulness? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(1):90-4.
13. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 1(8594):1073-5.
14. Nicolini U, Santolaya J, Ojo OE, Fisk NM, Hubinont, Tonge M et al. The fetal intrahepatic umbilical vein as an alternative to cord needling for prenatal diagnosis and therapy. *Prenat Diagn* 1988; 8(9):665-71.
15. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1370-6.
16. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Piccas D, Chitkara U, Berkowitz RL. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol* 1992; 79(3):390-3.

17. Saade GR, Moise KJ, Belfort MA, Hesketh DE, Carpenter RJ. Fetal and neonatal hematologic parameters in red cell alloimmunization: predicting the need for late neonatal transfusions. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8(3):161-4.
18. Scheler M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolalde KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(6):1550-6.
19. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88(1):137-50.
20. Swartz AE, Ruma MS, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ Jr et al. The effect of fetal heart rate on the peak systolic velocity of the fetal middle cerebral artery. *Obstet Gynecol* 2009; 113(6):1225-9.
21. Trevett TN Jr, Dorman K, Lamvu G, Moise KJ Jr. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):478-82.
22. van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3):668-73.
23. van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1):171-7.
24. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Widness JA, Grant SS et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. Outcome of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(5 Pt 1):1302-7.

# 65 Hidropisia fetal não imunológica

LUCIANO MARCONDES MACHADO NARDOZZA

CHRISTIANE SIMIONI

O termo hidropisia fetal (HF) refere-se ao acúmulo de fluidos em dois ou mais compartimentos extravasculares ou cavidades do corpo do conceito (p.ex., derrame pleural, derrame pericárdico, ascite) ou ao acúmulo de fluidos em uma cavidade na presença de anasarca (edema de pele e tecido celular subcutâneo).

A HF é classificada de acordo com a sua etiopatogenia em dois grupos:

- hidropisia fetal imunológica (HFI): decorre da anemia fetal grave determinada pela presença de anticorpos maternos contra hemácias fetais (aloimunização), principalmente por causa do fator Rh;
- hidropisia fetal não imunológica (HFNI): não há presença de anticorpos como causa determinante. Resulta de uma variedade de alterações anatómicas e funcionais do feto.

Ecográfica e macroscopicamente, ambas as hidropisias são indistinguíveis. O diagnóstico diferencial é feito pela pesquisa de anticorpos eritrocitários no sangue materno pelo teste de Coombs indireto.

## Introdução

A HFNI foi descrita pela primeira vez como entidade patológica em 1943 por Edith Potter. Ela descreveu a HFNI como edema generalizado secundário a outros fatores que não a aloimunização.<sup>1</sup>

Antes do advento da imunoglobulina anti-D, a maior parte dos casos de HF devia-se à aloimunização pelo fator Rh. Desde 1970, a administração profilática da imunoglobulina anti-D às gestantes Rh-negativo reduziu significativamente a prevalência de hidropisia imunológica. Atualmente, a HFNI corresponde a cerca de 76 a 90% dos casos de HF.<sup>2</sup>

A taxa de sobrevivência de fetos com HFI atualmente é bastante elevada (cerca de 85%) graças ao diagnóstico e a medidas terapêuticas para o tratamento da anemia fetal pela aloimunização Rh.<sup>3</sup> Entretanto, apesar de se compreender cada vez mais os mecanismos que levam à HFNI e aos avanços no diagnóstico e na terapêutica fetal, a taxa de mortalidade perinatal da HFNI ainda é muito alta (50 a 98%).<sup>2</sup>

## Fisiopatogenia

Os mecanismos que levam à HF ainda não estão totalmente elucidados e, em grande parte das vezes, são multifatoriais. A HFNI pode resultar de um aumento na produção do fluido intersticial ou da dificuldade no retorno venoso desse fluido do espaço intersticial para o intravascular. O movimento dos fluidos no feto é diferente do que no adulto. Os capilares fetais são mais permeáveis às proteínas plasmáticas, o que resulta em uma pressão oncótica contrária ao movimento de água do espaço intersticial para o intravascular. Além disso, o espaço intersticial do feto é capaz de absorver uma grande quantidade de água.<sup>4</sup>

Embora as malformações anatômicas e os desequilíbrios funcionais que levam ao desenvolvimento de HFNI sejam numerosos, a causa imediata da

HF geralmente pode ser atribuída a algumas condições: anemia severa, disfunção hemodinâmica, hipoproteinemia e displasia linfática.<sup>5</sup> Não raro, a HF pode ser ocasionada pela combinação dessas quatro condições.

Nos fetos com hemólise grave e anemia progressiva, há uma eritropoese extramedular importante, principalmente hepática. Esse fenômeno resulta em aumento do volume hepático, lesões hepatocelulares e hipóxia tissular, favorecendo a formação de edema periférico por aumento da permeabilidade vascular.<sup>6</sup> A obstrução venosa no sistema porta e na veia umbilical associada com hipertensão portal é responsável pelo edema placentário e formação de ascite. À medida que cai a produção de albumina hepática e, consequentemente, ocorre hipoalbuminemia, há evolução para o edema fetal generalizado.<sup>5</sup> A hipóxia miocárdica pode levar à insuficiência cardíaca, o que contribui para o desenvolvimento da HF.<sup>6</sup>

Muitos defeitos estruturais e funcionais do feto levam a desequilíbrios hemodinâmicos, que podem levar à hidropisia. A falência miocárdica primitiva pode decorrer de alterações no ritmo cardíaco, anomalias congênitas ou hipóxia miocárdica, levando, assim, à insuficiência cardíaca congestiva. A diminuição do retorno venoso pode ser causada por uma obstrução dos grandes vasos na circulação fetal ou do retorno venoso na placenta. Numerosas afecções estão relacionadas, sendo as mais comuns as lesões ocupantes do tórax fetal, como malformações adenomatosas císticas congênitas, hérnia diafragmática, sequestro pulmonar, nó de cordão e também teratomas cervicais e atresia laríngea.

As malformações do desenvolvimento do tecido linfático podem ser genericamente classificadas como displasia linfática congênita. A falha dos espaços linfáticos em comunicar-se com o sistema venoso central pode resultar no desenvolvimento de um higroma cístico. A linfangiectasia pulmonar caracteriza-se por dilatação do sistema linfático torácico, levando a derrames

pleurais e edema generalizado. Uma das causas mais comuns de quilotórax congênito é a ruptura do ducto torácico.<sup>5</sup>

Outro achado comum na HFNI é o polidrâmnio, que é desencadeado por mecanismos diversos, como alterações na deglutição fetal (por edema de face ou acinesia fetal), aumento de pressão oncótica amniótica ou, ainda, aumento da permeabilidade capilar consequente à hipóxia.

### **Etiologia**

Inúmeros distúrbios têm sido associados ao desenvolvimento da HFNI (Tabela 1). Em uma revisão recente da literatura, que avaliou 5.437 casos de HF, os fatores etiológicos foram classificados em: cardiovasculares (21,7%), cromossomopatias (13,4%), alterações hematológicas (10,4%), infecções (6,7%), massas intratorácicas (6,0%), displasias linfáticas (5,7%), síndrome da transfusão feto-fetal (STFF) e outras causas placentárias (5,6%), malformações do trato urinário (2,3%), doenças metabólicas (1,1%), tumores (0,7%), doenças gastrointestinais (0,5%) e idiopáticas (17,8%).<sup>7</sup> É importante ressaltar que os casos classificados como idiopáticos são os que costumam evoluir com pior prognóstico.

### **Causas cardiovasculares**

As anormalidades cardíacas são responsáveis, segundo Allan et al. e Warsof et al., por 20 a 40% dos casos de HFNI.<sup>8,9</sup> Elas incluem: arritmias cardíacas, defeitos cardíacos estruturais, miocardites e tumores cardíacos. Em todos os casos, o mecanismo para o desenvolvimento da hidropisia parece ser a insuficiência cardíaca congestiva.

A diminuição do retorno venoso, a obstrução do fluxo arterial, assim como disfunções da função cardíaca ou da contratilidade miocárdica, podem levar à HF. Entretanto, ainda não foram explicados todos os mecanismos que levam à HF associada a distúrbios cardíacos.<sup>10</sup>



TABELA 1 Condições associadas com HFNI

Categorias	Condições Individuais
Cardiovasculares	Taquiarritmias
	Taquicardia supraventricular (TSV)
	Flutter atrial (FA)
	Bradiarritmias
	Bloqueio atrioventricular total (BAVT)
	Defeitos anatômicos
	Comunicação interventricular (CIV)
	Comunicação Interatrial (CIA)
	Defeito do septo atrioventricular (DSAV)
	Hipoplasia do coração esquerdo
	Insuficiência da válvula pulmonar
	Anomalia de Ebstein
	Estenose da válvula aórtica
	Estenose subaórtica
	Ventrículo único
	Tetralogia de Fallot
	Fechamento prematuro do forame oval ou do ducto arterioso
	Fibroelastose subendocárdica
	Miocardopatias
	Tumores Intracardíacos

(continua)

**TABELA 1** Condições associadas com HFNI (continuação)

Categorias	Condições Individuais
Cromossômicas	Trissomia do 21
	Trissomia do 18
	Trissomia do 13
	Outras trissomias
	Monossomia X
	Mosaïcismo
	Triploidias
Síndromes malformativas	Nanismo tanatofórico
	Artrogripose múltipla congênita
	Distrofia torácica asfixiante
	Osteogênese imperfeita
	Acondrogênese
	Síndrome de Saldino-Noonan
	Síndrome de Neu-Laxova
	Hígroma cístico recessivo
Gemelaridade	Síndrome de Pena-Shokeir tipo I
	Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber
Hematológicas	Pterígeo múltiplo letal
	Síndrome da transfusão fetofetal (STFF)
	Alfetalasemias
	Shunts arteriovenosos (tumores vasculares)
	Trombose da veia cava, portal ou femoral
	Deficiência G6PD

(continua)

TABELA 1 Condições associadas com HFNI (continuação)

Categorias	Condições Individuais
Metabólicas	Fibrose cística
	Doença de Tay-Sachs
	Doença de Gaucher
	Mucopolidose II
	Gangliosidose GM1
	Sialidose
	Mucopolissacaridose I, IVA e VII
	Doença de Niemann-Pick A e C
Urinárias	Atresia ou estenose uretral
	Válvula de uretra posterior
	Perfuração espontânea da bexiga
	Nefrose congênita
	Bexiga neurogênica com refluxo
	Ureterocele
Respiratórias	Síndrome de Prune-Belly
	Sequestro pulmonar
	Hérnia diafragmática
	Malformação adenomatolde cística
	Linfangiectasia pulmonar
	Atresia dos brônquios principais
	Hamartoma do pulmão
	Teratoma medastinal
	Hipoplasia pulmonar
	Leiomiossarcoma Intratorácico

(continua)

**TABELA 1** Condições associadas com HFN! (continuação)

Categorias	Condições Individuais
Gastrointestinais	Atresia duodenal
	Volvo intestinal
	Malrotação do intestino
Hepáticas	Calcificações hepáticas
	Fibrose hepática
	Colestase
	Doença policística hepática
	Atresia biliar
Maternas	Diabete melito grave
	Anemia grave
	Hipoproteinemia
	Síndrome de Sjögren
Placentárias e vasos umbilicais	Corioangioma
	Trombose de vena coriônica
	Transfusão materno-fetal
	Torção do cordão umbilical
	Nó verdadeiro de cordão
	Angiomixoma do cordão umbilical
Medicamentosas	Aneurisma da artéria umbilical
	Indometacina anteparto

(continua)

TABELA 1 Condições associadas com HFNI (continuação)

Categorias	Condições Individuais
Infecciosas	CMV
	Toxoplasmose
	Sífilis
	Hepatite B e C
	Herpes simples
	Rubéola
	Leptospirose
	Doença de Chagas
	Parvovírus B19
	Coxsackie
Outras	Linfedema congênito
	Hidrotórax congênito
	Quilotórax congênito
	Neuroblastoma congênito
	Esclerose tuberosa
	Torção de cisto de ovário
	Trauma fetal
	Teratoma sacrococcígeo
	Tumor de Wilms
	Agenesia de ducto venoso

HFNI: hidropisia fetal não imunológica; G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase; CMV: citomegalovirus.

Fonte: adaptada de Holzgreve, 1991.

As cardiopatias estruturais associadas com o desenvolvimento de HF incluem: síndrome da hipoplasia do coração esquerdo (31%), defeito do septo atrioventricular (DVAV) (13%), comunicação interatrial (CIA) e interventricular (CIV), valvopatias, além das anomalias cardíacas complexas, como tetralogia de Fallot. Quando presentes em fetos com diagnóstico de HFNI, estão associadas a um pior prognóstico, com índices de mortalidade perinatal próximo de 88%.<sup>8,11</sup> É imperativo, portanto, nos fetos com HFNI, a realização da ecocardiografia fetal tão logo se faça a suspeita do defeito cardíaco, assim como a pesquisa de outras anomalias associadas. Sabe-se ainda que as aneuploidias estão presentes em 1/3 dos fetos com defeitos cardíacos estruturais.<sup>12</sup> O conhecimento do cariótipo fetal, seja durante a gestação, no pós-natal ou no material de necrópsia, é indispensável para a tomada de condutas durante a gestação e para o aconselhamento das gestações futuras.

As arritmias cardíacas são importante causa de HFNI. A suspeita de arritmia fetal ocorre quando se detecta ritmo cardíaco irregular, frequência cardíaca acima de 180 bpm ou abaixo de 100 bpm. Elas podem facilmente ser reconhecidas pela ausculta dos batimentos cardíacos do feto na consulta de pré-natal ou durante a realização do exame ultrassonográfico. A análise dos distúrbios do ritmo cardíaco ultrassonograficamente é feita principalmente pelo modo-M. Os distúrbios graves do ritmo cardíaco fetal que podem evoluir para a descompensação cardíaca são as taquiarritmias, sendo as mais frequentes a taquicardia supraventricular (TSV), o *flutter* atrial (FA) e as bradiarritmias, como o bloqueio atrioventricular total (BAVT). A cardiopatia estrutural deve ser descartada, pois está presente em cerca de 1 a 5% dos fetos portadores de taquiarritmias e 30 a 50% associadas ao BAVT.<sup>13</sup>

As taquiarritmias são uma das poucas causas possíveis de tratamento da HFNI. A administração de fármacos à mãe (via transplacentária) ou ao feto (pelo cordão umbilical, mas podendo ser ainda pelo líquido amniótico,

por via intraperitonal ou intramuscular, ou a combinação das vias) é passível de reverter a taquiarritmia para um ritmo cardíaco sinusal. O fármaco de primeira escolha é a digoxina oral materna em altas doses, objetivando-se níveis séricos maternos ao redor de 2,5 ng/dL, com resultados mais satisfatórios na TSV que no FA.<sup>14</sup> Nos fetos hidróticos, a utilização de medicamentos por via transplacentária é pouco efetiva por causa da passagem inadequada através da placenta hidrótica. Nesses casos, a terapia fetal direta está indicada preferencialmente por meio da cordocentese.

O tratamento medicamentoso nos fetos hidróticos é preferível em vez da interrupção da gestação, principalmente nos fetos prematuros. Na maioria das vezes, após a cardioversão química, esses fetos evoluem com resolução da hidropisia, melhorando muito o prognóstico pós-natal.

As bradiarritmias por BAVT ocorrem usualmente em duas situações: associadas à cardiopatia estrutural ou à doença do tecido conectivo materno. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca está mais relacionado às frequências ventriculares abaixo de 55 bpm.<sup>15</sup> Nesses casos, a utilização de fármacos beta-adrenérgicos como a terbutalina pode aumentar a frequência ventricular em até 15 bpm, e em algumas vezes é o suficiente para que ocorra a melhora do débito cardíaco e, assim, da hidropisia.<sup>15</sup>

A miocardite de causa infecciosa, como nas infecções por parvovírus B19, pode levar à falência cardíaca e à hidropisia.

Tumores intracardíacos como rabiomioma (Figura 1), cuja frequência é elevada em casos de esclerose tuberosa, podem ocasionar a hidropisia por obstrução do fluxo sanguíneo.

Grandes tumores vascularizados (decorrentes de *shunt* arteriovenoso e sequestro vascular) e neuroblastoma de adrenal (pelos altos níveis de catecolaminas) podem também causar insuficiência cardíaca.



FIGURA 1 Tumor intracardíaco obstruindo a saída do ventrículo esquerdo.

### Causas hematológicas

Os distúrbios hematológicos ocorrem em cerca de 10% das HFNI. Nesses casos, a hidropisia está diretamente relacionada à anemia fetal. Algumas condições que levam à anemia são hereditárias, como as hemoglobinopatias, e outras, adquiridas, como hemólise, perda de sangue fetal, infecção por parvovírus B19 e aplasia medular.

Entre as hemoglobinopatias, a causa mais comum de HF é a talassemia, distúrbio autossômico recessivo com grande prevalência no sudeste asiático, onde é responsável por 57 a 81% dos casos de HFNI. Alguns autores relatam que a incidência geral de talassemia em fetos hidrópicos é de 10%. O feto com talassemia perde a capacidade de produzir cadeias alfa de hemoglobina, produzindo apenas cadeias gama e beta, incapazes de armazenar oxigênio, ocasionando hipóxia intrauterina grave. Pode haver também a presença da hemoglobina Bart, comum nessa doença. O diagnóstico definitivo dos fetos acometidos é realizado por meio da análise direta da mutação em amostra de sangue fetal. Caracteristicamente, nos casos de talassemia, a HF aparece no final do segundo ou no início do terceiro trimestre de gestação.<sup>11</sup>



### Anomalias cromossômicas

As anomalias cromossômicas são causas relativamente comuns de HNI, acometendo cerca de 16% dos casos.<sup>16</sup> O achado de HFNI antes de 18 semanas de gestação está associado com altos índices de cromossomopatias, quando comparado àqueles com diagnóstico após a segunda metade da gestação.<sup>17</sup> A cromossomopatia mais comumente associada à HFNI é a síndrome de Turner (45,X0), seguida das trissomias dos cromossomos 21, 18, 13 e 16 e das triploidias.<sup>17</sup> A síndrome de Turner é também associada com 50 a 80% dos casos de higroma cístico.<sup>11</sup>

Em fetos hidróticos sem causa específica aparente deve ser sempre sugerido o estudo do cariótipo fetal, por meio da amniocentese, da cordocentese ou da biópsia de vilos coriais.

O mecanismo exato que leva à hidropisia em fetos portadores de cromossomopatias é incerto, mas sabe-se que envolve principalmente distúrbios do sistema linfático ou falência cardíaca.

Inúmeras outras causas genéticas, além das cromossomopatias, podem estar associadas à HFNI (Tabela 2).

### Causas infecciosas

Infecções fetais são responsáveis por 1 a 8% dos casos de HFNI. Entre as doenças infecciosas mais comumente associadas à HFNI estão: toxoplasmose, sífilis e infecção por citomegalovírus (CMV), parvovírus e vírus de Coxsackie.

Vários são os mecanismos por meio dos quais os fetos infectados desenvolvem hidropisia. Há evidências de que a infecção direta ao miocárdio leva a miocardite e consequente falência cardíaca no feto. A insuficiência cardíaca também pode ser secundária à anemia fetal grave.

O parvovírus B19 é responsável por aproximadamente 18% dos casos infecciosos de HFNI. O parvovírus B19 é um DNA-vírus cuja forma de transmissão mais comum se dá por meio de secreções respiratórias. A infecção

TABELA 2   Causas genéticas associadas à HFNI

Anomalias cromossômicas	Monossomia X
	Trissomia 21
	Triploidia
	Tetraploidia
	Trissomia 13
	Trissomia 18
	Trissomia 16
	Duplicação parcial do cromossomo 11
	Duplicação parcial do cromossomo 15 e 17
	Duplicação parcial do braço curto do cromossomo 18
	Deleção parcial do braço curto do cromossomo 13
	Deleção parcial do braço curto do cromossomo 18
	Rearranjo do braço longo do cromossomo 22
Condições genéticas dominantes	Síndrome de Noonan
	Síndrome G; síndrome de Opitz-Frias
	Esclerose tuberosa
	Outras
Displasias esqueléticas	Síndrome de costelas curtas com polidactilia
	Síndrome de Saldino-Noonan
	Acondrogênese
	Osteogênese Imperfeita tipo II
	Displasia torácica asfixiante
	Displasia tanatofórica
	Osteocondrodisplasia letal de McGulre
	Nanismo com membros curtos, tipo Wegmann
	Nanismo com ossos finos e fraturas
	Condrodysplasia letal, tipo Greenberg-Rimoin
	Condrodysplasia punctata, variante Conradi-Hünermann
	Outras

(continua)

TABELA 2 Causas genéticas associadas à HFNI (continuação)

Alterações hematológicas e metabólicas	Alfatalessemia
	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
	Deficiência de glicose-fosfato isomerase
	Deficiência de piruvato quinase
	Deficiência de carnitina
	Mucopolissacaridose tipo I
	Mucopolissacaridose tipo IVB; doença de Morquio
	Mucopolissacaridose tipo VII (deficiência de B-glucuronidase)
	Hemocromatose neonatal
	Slalidose
	Doença de Gaucher (tipo 2)
	Doença de Niemann-Pick tipo A e C
	Doença da célula I, mucopolidose tipo II
	Gangliosidose GM1
	Galactosidose
Outras alterações autossômicas recessivas	Síndrome de Pena-Shokeir
	Síndrome do pterígeo múltiplo letal
	Hidropisia idiopática recorrente
	Hígroma cístico isolado recorrente
	Síndrome nefrótica congênita
	Doença renal policística tipo I
	Outras

HFNI: hidropisia fetal não imunológica.

Fonte: adaptada de Janiaux et al., 1998.

por esse agente pode resultar em várias síndromes clínicas, sendo a mais comum o eritema infeccioso, que acomete principalmente crianças. Em adultos, a infecção é geralmente subclínica, porém, em alguns casos, um quadro de artrite pode ser a única manifestação clínica.

As taxas de infecção congênita do parvovírus B19 variam conforme a sua prevalência na comunidade estudada e o ano em que foi realizado o estudo. Sabe-se que o número de casos de HFNI atribuídos ao parvovírus B19 pode aumentar em anos epidêmicos de eritema infeccioso, atingindo até 13,5% das gestantes suscetíveis não imunes.

No Brasil, Silva et al. mediram a prevalência de anticorpos IgG contra o parvovírus B19 em grávidas com até 24 semanas de gestação na cidade do Rio de Janeiro entre 2003 e 2005. Encontraram um percentual de gestantes IgG-positivo antiparvovírus B19 de 71,6%, indicando que cerca de 30% das gestantes permanecem suscetíveis à infecção.<sup>18</sup> Alguns autores relatam até 50% das mulheres adultas como suscetíveis à infecção pelo parvovírus B19.

A incidência de IgM positivo em gestantes é estimada em 5%, e a transmissão placentária, em 25%. O risco de efeitos adversos fetais é de 9 a 26%, sendo maior quando a infecção ocorre antes das 20 semanas de gestação.<sup>19</sup> O vírus tem tropismo por células da medula óssea e somente se replica em células progenitoras do tecido hematopoético, podendo levar à anemia secundária a aplasia de células vermelhas.

Durante o primeiro trimestre, esses fetos podem apresentar aumento da translucência nuchal e restrição do crescimento. No segundo trimestre, pode ocasionar derrame pleural, ascite, cardiomegalia, hidropisia e peritonite meconial. No terceiro trimestre, pode haver falha na produção da medula óssea, com alguns períodos de aplasia.<sup>19</sup>

A transmissão transplacentária desse agente também tem sido associada a abortos espontâneos e a óbito fetal.

A presença de anticorpos IgM específicos para o parvovírus B19 no sangue materno traduz infecção aguda em 90% das vezes. Para o diagnóstico de infecção fetal pesquisa-se o DNA do vírus pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) em amostras de líquido amniótico ou qualquer tecido fe-

tal, atingindo-se sensibilidade de quase 100%. Testes sorológicos para o feto não são confiáveis pelo grande número de falso-positivos e pelo fato de que o feto só adquire a capacidade de produzir anticorpos do tipo IgM após 22 semanas de gestação.

O CMV também pode levar à HFNI, sendo a segunda infecção congênita mais associada a essa doença. A infecção tem um curso clínico variável, podendo levar tanto ao óbito fetal como à resolução espontânea da hidropisia. Assim como na infecção pelo parvovírus, o diagnóstico fetal é realizado pela pesquisa do vírus pela técnica de PCR.

A toxoplasmose como infecção congênita, a sífilis e a infecção pelo vírus do herpes tipo 1 (HSV-1) podem levar à HF, ainda que mais raramente que as afecções anteriormente descritas.

### **Gemelaridade – transfusão fetofetal**

A síndrome da transfusão fetofetal (STFF) é uma complicação que ocorre em cerca de 10% das gestações gemelares monócóricas-diamnióticas. A STFF responde por 12% da mortalidade perinatal e por 17% da morbimortalidade em gestações gemelares,<sup>20</sup> e é responsável por mais de 8% dos casos de HFNI. A existência de anastomoses vasculares placentárias, especialmente as arteriovenosas, resulta em alteração do fluxo sanguíneo e “transfusões” de um feto para outro. A HFNI pode ocorrer tanto no feto doador como no receptor. A anemia é sugerida como causa da hidropisia no feto doador enquanto a descompensação cardíaca por sobrecarga volêmica pode explicar a hidropisia no feto receptor.

### **Doenças hereditárias**

Muitas são as doenças de caráter hereditário associadas à HFNI (Tabela 2). As mais comumente encontradas são as displasias esqueléticas e as doenças metabólicas.

Inúmeras categorias de displasias esqueléticas vêm sendo associadas à HFNI, incluindo: acondroplasia, acondrogênese, osteogênese imperfeita, displasia tanatofórica.<sup>12</sup> O mecanismo exato que leva à hidropisia nesses casos permanece ainda incerto.

Erros inatos do metabolismo respondem por cerca de 0,5 a 2% dos casos de HFNI.<sup>12</sup> As doenças de depósito lisossomal são as mais implicadas na patogênese da HFNI, entre elas: gangliosidose GM1, galactosialidose, doença de Niemann-Pick A e C, doença de Gaucher (DG) tipo 2 e mucopolissacaridose (I, IV e VII). O mecanismo que leva à hidropisia nesses casos envolve visceromegalias e obstrução do retorno venoso, assim como diminuição da eritropoese e hipoproteinemia. Ainda que essas doenças sejam relativamente raras como causa de HFNI, o seu diagnóstico é particularmente importante por causa do alto risco de recorrência.

A DG é um erro inato do metabolismo do grupo das doenças lisossômicas de depósito, sendo a mais frequente do referido grupo. É de herança autossômica recessiva, portanto, com risco de 25% a cada gestação de casal heterozigoto. A doença é resultante da deficiência da beta-glicosidase ácida ou beta-glicocerebrosidase, que leva ao acúmulo de glicolipídios nos macrófagos, principalmente no baço, fígado, medula óssea e pulmão. De acordo com o Registro de Doença de Gaucher, existem aproximadamente 5.000 pacientes com diagnóstico de doença de Gaucher tipo 1 no mundo, sendo quase 500 no Brasil. Essas síndromes raramente são confirmadas apenas nos achados ultrassonográficos durante o pré-natal, a menos que haja história familiar da doença. O diagnóstico é realizado por meio da dosagem da atividade da enzima beta-glicosidase nos leucócitos ou nos fibroblastos em amostras do sangue fetal obtidas via cordocentese. O tratamento baseia-se fundamentalmente na reposição da enzima sintética que é obtida por técnica de DNA recombinante e que atualmente está disponível no mundo todo.

Algumas condições autossômicas dominantes associadas à HFNI incluem: distrofia miotônica congênita, síndrome de Noonan, esclerose tuberosa e síndrome de Lange.

A anamnese bem detalhada é muito importante nesses casos. A história de consanguinidade entre os pais deve ser sempre questionada, uma vez que é também um fator relacionado com HFNI.

### Causas torácicas e pulmonares

Cerca de 6% dos casos de HFNI devem-se a anomalias torácicas.<sup>21</sup> Elas incluem: as massas intratorácicas, como a malformação adenomatoide cística do pulmão, a hérnia diafragmática, o sequestro pulmonar e as neoplasias. Na maioria das vezes, é o efeito de massa intratorácica que leva à hidropisia por obstrução do retorno venoso ou interfere na função cardíaca por compressão extrínseca do coração.

A causa mais frequente de HFNI entre as causas pulmonares é a malformação adenomatoide cística do pulmão (MAC), sendo a do tipo III (microcística) a que está mais associada com HF (Figuras 2 e 3). A MAC origina-se na quinta ou sexta semana de gestação, secundária a uma parada da maturação bronquiolar associada a um supercrescimento mesenquimal. Geralmente não está vinculada a defeitos cardíacos ou cromossômicos. A hidropisia e o derrame pleural acontecem por causa da compressão torácica exercida pela massa mediastinal obstruindo a veia cava ou pelo aumento da pressão intratorácica dificultando o retorno venoso.<sup>22</sup> O diagnóstico pré-natal é realizado mais comumente entre 16 e 22 semanas, durante a ultrassonografia de rotina. Em virtude de seu aspecto ecogênico, pode ser confundida com uma massa pulmonar ou intratorácica que deve ser excluída, pois normalmente denota pior prognóstico. Na maioria dos casos de MAC, no entanto, uma vez excluídas outras malformações associadas, lesões pequenas e ausência de

hidropisia, a conduta expectante deve ser considerada, em razão da alta taxa de regressão espontânea das lesões. Nos casos que evoluem com HF, naqueles casos de pior prognóstico e de alto risco de óbito intrauterino e neonatal, tem sido proposta administração de corticosteroides às gestantes,<sup>23</sup> realização de *shunt* toracoamniótico das malformações macrocísticas e, ainda, cirurgia fetal a céu aberto nas malformações sólidas microcísticas.<sup>22,24</sup>



FIGURA 2 Malformação adenomatolde cística (MAC) do tipo 1.



FIGURA 3 Malformação adenomatolde cística (MAC) do tipo 1. Corte transversal do tórax fetal evidenciando coração desviado para a direita em razão do efeito de massa pela MAC acometendo o pulmão esquerdo.



Na hérnia diafragmática, ocorre uma sequência de defeitos na formação diafragmática, em que parte do conteúdo abdominal (maior pressão) invade a cavidade torácica (menor pressão). À ultrassonografia, identificam-se estômago, fígado ou mesmo alças intestinais no interior do tórax, desvio do eixo cardíaco ou ainda presença de vasos portais no tórax. Pelo efeito de massa, essas estruturas podem levar à diminuição do retorno venoso ou à disfunção cardíaca por compressão extrínseca, sendo, portanto, uma das causas responsáveis pela HF. A obstrução intestinal pode ainda levar ao desenvolvimento de polidrâmnio.

Os derrames pleurais, também chamados de hidrotórax, são definidos como coleções líquidas inespecíficas localizadas no espaço pleural e facilmente identificadas à ultrassonografia (Figuras 4 e 5). São resultantes do acúmulo de transudato no espaço pleural ou, mais comumente, de quilo. Podem ser primários (geralmente quilosos) ou secundários como parte de um quadro de HFNI. Diante do diagnóstico de derrame pleural, deve-se proceder no sentido de rastrear as possíveis causas. No âmbito materno, deve-se investigar aloimunização (principalmente pelo fator Rh), diabetes e sorologias TORCHS, além da pesquisa por parvovírus B19. No âmbito fetal, o estudo cromossômico e pesquisa de outras anomalias associadas fazem-se necessários. A toracocentese é útil no sentido de diferenciar o tipo de derrame e de reduzir o risco de hipoplasia pulmonar e HF. A possibilidade de *shunt* toracoamniótico deve ser considerada nos casos de recidiva do quadro, ausência de hidropisia e outras anomalias fetais associadas.

## Tumores

Vários tumores fetais podem estar associados ao desenvolvimento de HFNI, incluindo neuroblastoma, teratoma sacrococcígeo (Figuras 6 e 7), hemangiomas hepáticos, tumores cardíacos e outros. Os possíveis mecanismos pato-



FIGURA 4 Derrame pleural (corte coronal do tórax fetal).



FIGURA 5 Derrame pleural (corte transversal do tórax fetal).

gênicos envolvidos são a falência cardíaca de alto débito (“sequestro” do volume sanguíneo fetal através do *shunt* com vasos tumorais), a possível compressão vascular pelo tumor, ou ainda, a anemia secundária à hemorragia intratumoral.



FIGURA 6 Teratoma sacrococclgeo.

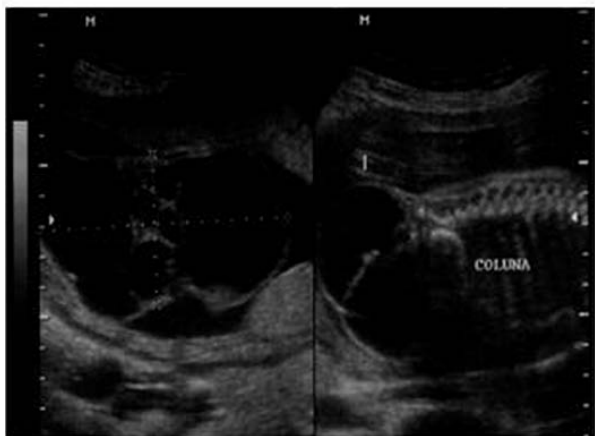


FIGURA 7 Teratoma sacrococcigeo.

A maioria dos tumores fetais pode ser facilmente identificada pela ultrassonografia durante o pré-natal.

Na maior parte das vezes, o tratamento definitivo é realizado apenas no período neonatal. Em determinadas malformações, como teratomas sacrocóccigeos, que são os tumores fetais mais comuns, a intervenção cirúrgica (cirurgia fetal a céu aberto) pode alterar a história natural da doença, permitindo aumento da taxa de sobrevivência.

### **Alterações placentárias**

Algumas anormalidades placentárias têm sido associadas com o desenvolvimento de HFNI, entre elas os tumores placentários (p.ex., corioangioma da placenta), trombose da veia umbilical, nós verdadeiros de cordão ou tumores do cordão umbilical.

### **Causas idiopáticas**

Apesar dos avanços na área da Medicina Fetal, ainda se observa um grande número de pacientes com HFNI sem causa aparente (17,8%), mesmo após ter sido realizada toda a investigação de rotina e são, assim, classificados como idiopáticos.<sup>2</sup>

### **Diagnóstico**

Ao contrário da HFI, não existe um único teste laboratorial disponível para rastrear as gestações de alto risco para HFNI (Tabela 3). Na grande maioria das vezes, o único meio para se diagnosticar essa doença é por meio da ultrassonografia fetal durante o pré-natal.

TABELA 3 Investigação e diagnóstico da HFNI

Propedêutica inicial	Anamnese e exame físico
	Ultrassonografia obstétrica morfológica
	Ecocardiografia fetal
	Dopplervelocimetria fetal
Exames maternos	Teste de Kleihauer-Betke
	Eletroforese de hemoglobina
	Pesquisa de defeitos enzimáticos
	Glicemia ou teste de tolerância à glicose
	Estudo das sorologias infecciosas: toxoplasmose, sífilis, rubéola, CMV, parvovírus B19, herpes simples, HIV
	Perfil hepático e hemograma
Amniocentese	Ureia e creatinina
	Cariótipo fetal
	Pesquisa de infecções no líquido amniótico: toxoplasmose, rubéola, parvovírus B19, CMV, herpes simples, adenovírus e coxsackie
	Pesquisa de erros inatos do metabolismo
Amostra de sangue fetal	Cariótipo fetal
	Testes metabólicos
	Eletroforese da hemoglobina
	Infecção com pesquisa de IgM específico e culturas
	Hematócrito e hemoglobina: pesquisa de anemia

HFNI: hidropisia fetal não imunológica; CMV: citomegalovírus; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Os achados ultrassonográficos encontrados na HFNI assemelham-se muito àqueles da HFI, entretanto, alguns pontos devem ser discutidos.

A presença de coleção líquida em pelo menos duas cavidades do corpo (p.ex., derrame pleural, derrame pericárdico, ascite) ou coleção líquida em uma cavidade na presença de anasarca (edema de pele e tecido celular subcutâneo) permite o diagnóstico de HF. Se a pesquisa de anticorpos eritrocitários maternos for negativa, exclui-se HFI. O diagnóstico diferencial inclui uma vasta lista de condições associadas à HFNI (Tabela 1).

As anomalias estruturais podem comprometer órgãos ou sistemas e são identificadas em aproximadamente 40% dos fetos. Na ausência de um defeito anatômico fetal, o diagnóstico da causa específica de hidropisia fica bastante dificultado.

A avaliação cardíaca fetal detalhada por meio da ecocardiografia fetal é de extrema importância, uma vez que as cardiopatias fetais são a causa indireta mais comum de HFNI (aproximadamente 20 a 40% dos casos).<sup>8,9</sup> Distúrbios do ritmo cardíaco são especificamente importantes e na grande maioria das vezes apresentam boa resposta ao tratamento clínico. Ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, cardiomegalia, polidrâmnio e edema placentário podem ser achados isolados ou associados em diferentes combinações. O acúmulo de líquido em uma cavidade do corpo pode ser o primeiro sinal de HF e justifica um seguimento ultrassonográfico. No entanto, diferentemente dos espaços pleural e peritoneal, uma pequena quantidade de líquido seroso pode estar normalmente presente no saco pericárdico, sendo vistos até 2 mm de líquido no pericárdio de fetos normais. Por outro lado, o derrame pericárdico maior do que 2 mm tem sido descrito como o primeiro sinal de HFNI decorrente de anomalias cardíacas. O achado de cardiomegalia tem sido associado a um pior prognóstico.

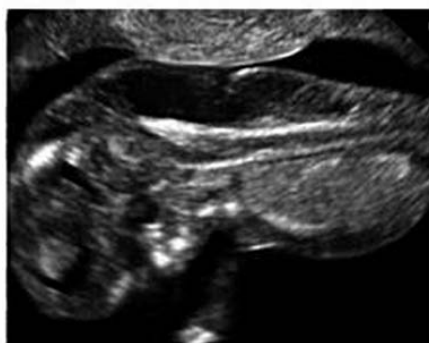
No primeiro trimestre, mais precisamente entre 11 e 14 semanas, a HF manifesta-se como translucência nucal espessada (geralmente maior que 4 mm) ou edema de pele generalizado, sendo este o achado mais comum nessa fase

(Figura 8). O espessamento anormal da pele geralmente é reconhecido inicialmente em torno da cabeça fetal e, em particular, atrás do pescoço, onde a espessura pode variar de 15 a 20 mm. Em casos mais graves, o edema é proeminente no tórax e no abdome fetal. Alguns autores, porém, caracterizam edema fetal de uma maneira mais ampla como espessura da pele acima de 5 mm.<sup>5</sup>

O espessamento de pele pode ser visto em outras doenças além da HFNI, como macrossomia e linfangiectasias. No higroma cístico septado, o edema de tecido celular subcutâneo também está presente.

Derrame pleural pode ser unilateral ou bilateral e, se de grande volume, pode levar a hipoplasia pulmonar por compressão extrínseca durante o desenvolvimento dos pulmões. Ascite é comumente observada na hidropisia precoce, enquanto o derrame pleural raramente é observado antes de 15 semanas de gestação, exceto nos casos de síndrome de Down ou Turner.

O desenvolvimento de polidrâmnio tem sido descrito em cerca de 75% das gestações com HFNI. A presença de polidrâmnio contribui para o desenvolvimento de trabalho de parto prematuro, atonia uterina, hemorragia pós-parto e retenção placentária. O aumento da espessura da placenta em fetos hidróticos sugere edema placentário. Esse achado é mais frequente na hidropisia com anemia fetal do que em fetos hidróticos com níveis normais de hemoglobina.



**FIGURA 8** Translucência nucal aumentada em feto de 12 semanas (notar também a presença de edema do tecido celular subcutâneo).

As alterações na circulação fetal decorrentes de hidropisia podem ser estudadas ultrassonograficamente por meio da dopplerfluxometria dos vasos fetais. O feto com HFNI pode demonstrar flutuações exageradas das velocidades do sangue venoso central. Elas podem se estender além do ducto venoso e chegar à veia umbilical, alertando o examinador para a presença de insuficiência cardíaca congestiva. A medida da velocidade do pico sistólico na artéria cerebral média (ACM) fetal também pode auxiliar na identificação de anemia em fetos com HFNI. O pico sistólico da ACM acima de 1,55 múltiplo da mediana é indicativo de anemia fetal em quase 100% das vezes.<sup>25</sup>

### **Prognóstico**

Muitas taquiarritmias apresentam boa resposta ao tratamento medicamentoso intraútero e são, portanto, de prognóstico bastante favorável. De modo geral, o prognóstico da HFNI é ruim, com taxa de mortalidade maior que 70%, chegando a ser letal quando alguma anomalia estrutural fetal é identificada ultrassonograficamente (Figura 9). Apesar dos avanços no diagnóstico e na terapia fetal, estudos recentes relatam que a mortalidade decorrente de HFNI permanece alta, em torno de 82 a 93%, não diferindo da mortalidade citada em estudos nos anos 1980. A infecção por parvovírus B19 é outra causa de HFNI potencialmente tratável, e com um prognóstico melhor quando comparada às demais etiologias. Em relação às cromossomopatias como causa da HFNI, o prognóstico é muito reservado, e a taxa de sobrevivência em algumas séries é de 2%.

Kim et al.<sup>3</sup> descreveram um escore ultrassonográfico de severidade da HFNI objetivando relacioná-lo com prognóstico perinatal. À presença de coleção anormal de fluidos em cada compartimento fetal, como edema subcutâneo, derrame pleural, derrame pericárdico ou ascite, foi dado 1 ponto para cada compartimento do corpo, e à ausência de coleção anormal de fluido,





FIGURA 9 Hidropisia – aspecto pós-natal.

zero ponto. Dessa forma, concluíram que a taxa de mortalidade perinatal foi mais alta em fetos com escore maior ou igual a 3, quando comparada aqueles com escore menor ou igual a 2 (67% *versus* 13%,  $P < 0,005$ ).

A evolução dos casos de HF depende ainda de um acompanhamento adequado durante o pré-natal em serviço especializado em Medicina Fetal, do diagnóstico precoce da causa da hidropisia, da análise e monitoramento ultrassonográfico rigorosos e da antecipação do parto, quando necessário. A assistência pós-natal em hospitais que disponham de unidade de terapia intensiva neonatal equipada e profissionais treinados é fundamental para esses recém-nascidos.

### Tratamento

O reconhecimento de doenças passíveis de tratamento como causa da HFNI, como as taquiarritmias, oferece bom prognóstico. Nas taquiarritmias, pode haver conversão para ritmo sinusal por meio da administração materna ou fetal de medicamentos. Alguns poucos casos de resolução espontânea da

hidropisia podem ocorrer, como em um infarto placentário em um corioangioma e alguns casos de infecção por parvovírus B19 e CMV.

A transfusão sanguínea fetal intraútero é altamente eficaz diante do quadro de anemia fetal. Pode ser realizada por via intravascular (cordocentese) ou intraperitoneal, ou a combinação das vias. A transfusão intraperitoneal consiste na introdução de glóbulos vermelhos na cavidade peritoneal do feto por punção guiada por ultrassonografia, os quais são absorvidos pela circulação fetal. A presença de ascite reduz a eficácia desse processo e, por essa razão, esse procedimento deve ser evitado em fetos hidróticos, dando-se preferência à via intravascular. A cordocentese tem a vantagem de o sangue ser transfundido diretamente na circulação fetal por punção preferencialmente da veia umbilical sob visão ultrassonográfica. Permite também determinar a tipagem sanguínea do feto, ter acesso direto aos valores de hematócrito e hemoglobina fetais antes e após o procedimento e, assim, determinar o volume de sangue necessário para a compensação da anemia e reversão da HF.

Nos casos de cromossomopatias fetais, não existe uma terapia efetiva. Em virtude do desfecho fetal desfavorável, independentemente de qualquer tratamento, a necessidade do diagnóstico pré-natal é determinante para que não sejam tomadas medidas intervencionistas fetais ou maternas desnecessárias.

Fica claro, então, que a possibilidade de tratamento de fetos hidróticos depende fundamentalmente das condições associadas à hidropisia.

### **Considerações finais**

Apesar dos avanços terapêuticos, as taxas de mortalidade associadas à HFNI permanecem altas (58 a 70%).<sup>3</sup> Em razão da extensa lista de causas, uma avaliação rigorosa e sistemática deve ser realizada durante o exame ultrassonográfico no pré-natal. É sempre um desafio para o obstetra conduzir o aconselhamento dos pais de fetos com HFNI, por causa das altas taxas de

mortalidade perinatal e da escassez de fatores concretos pré-natais preditores de mortalidade.

## Referências bibliográficas

1. Potter EL. The Rh factor. *Med Clin North Am* 1947; 31(1):236-42.
2. Turgal M, Ozyuncu O, Boyraz G, Yazicioglu A, Slnan Beksac M. Non-immune hydrops fetalis as a diagnostic and survival problems: what do we tell the parents? *J Perinatal Med* 2014; 6-11.
3. Kim SA, Lee SM, Hong J-S, Lee J, Park C-W, Kim BJ et al. Ultrasonographic severity scoring of non-immune hydrops: a predictor of perinatal mortality. *J Perinatal Med* 2015; 43(1):53-9.
4. Apkon M. Pathophysiology of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995; 19(6):437-46.
5. Fleischer AC, Manning FA, Roberto PJ. Ultrassonografia em obstetrícia e ginecologia: princípios e prática. 5.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. p.565-81.
6. Keeling JW, Gough DJ, Iliff P. The pathology of non-Rhesus hydrops. *Diagn Histopathol* 1983; 6(2):89-111.
7. Bellini C, Hennekam RCM, Fulcher E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A(5):844-51.
8. Allan LD, Crawford DC, Sheridan R, Chapman MG. Aetiology of non-immune hydrops: the value of echocardiography. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93(3):223-5.
9. Warsof SL, Nicolalde KH, Rodeck C. Immune and non-immune hydrops. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29(3):533-42.
10. Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(1):30-6.
11. Norton ME. Nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1994; 18(4):321-32.
12. Copel JA, Cullen M, Green JJ, Mahoney MJ, Hobbins JC, Kleinman CS. The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(2):409-13.
13. Allan L, Hornberger LSG. Textbook of fetal cardiology. London: Greenwich Medical Media, 2000. p.421-37.
14. Ito S, Magee L, Smallhorn J. Drug therapy for fetal arrhythmias. *Clin Perinatol* 1994; 21(3):543-72.

15. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrio-ventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(6):1360-6.
16. Jauniaux E, Van Maldergem L, De Munter C, Moscoso G, Gillerot Y. Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1990; 75(3 Pt 2):568-72.
17. Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90(3):321-5.
18. Silva ARA et al. Prevalência de anticorpos IgG antiparvovirus B19 em gestantes durante o atendimento top retal de hidropsia fetal não imune atribuídos ao parvovirus B19, na cidade do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39(5):467-72.
19. Von Kalsenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 Infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(3):280-8.
20. Gapp-Born E, Sananes N, Weingertner AS, Guerra F, Kohler M, Fritz G et al. Predictive value of cardiovascular parameters in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(4):427-33.
21. Holzgreve W, Holzgreve B, Cury CJ. Nonimmune hydrops fetalis: diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1985; 9(2):52-67.
22. Monni G, Paladini D, Ibba RM, Teodoro A, Zoppi MA, Lamberti A et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a report of 26 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(2):159-62.
23. Curran PF, Jelin EB, Rand L, Hirose S, Feldstein VA, Goldstein RB et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2010; 45(1):145-50.
24. Adzick BNS, Harrison R, Flake AW, Howell LJ, Golbus MS, Filly RA. Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 1993; 28(6):806-12.
25. Marí G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(3):310-6.

# 66 Distocia e anormalidades do cordão umbilical

ALBERTO TRAPANI JUNIOR

## Procidência e prolapso

### Introdução

Não existe um consenso entre os autores sobre a nomenclatura utilizada, porém, o mais utilizado é procidência para a presença do cordão antes da apresentação, com a bolsa amniótica íntegra. Será utilizado o termo prolapso para as situações após a amniorrexe. A localização do cordão umbilical ao lado da apresentação denomina-se laterocidência ou prolapso oculto.<sup>1</sup> A incidência é de 0,14 a 0,62% dos partos.<sup>2</sup>

### Fatores de risco e etiologia

Os fatores de risco estão listados na Tabela I. A apresentação anormal é um fator importante, e a frequência do prolapso é de 0,2% nas apresentações cefálicas, 3,5% nas pélvicas e 9,6% nas transversas.<sup>3</sup> A ruptura iatrogênica de membranas é a causa mais comum.<sup>4</sup> Outras intervenções podem predispor ao prolapso do cordão, como a monitoração interna, a rotação manual da

cabeça fetal, amnioinfusão ou amniorredução, versão cefálica externa com rotura de membranas e o parto instrumentalizado.<sup>5</sup>

TABELA 1    Fatores de risco

Apresentações anômalas
Apresentação mal-adaptada
Baixo peso fetal (< 1.500 g)
Prematuridade
Multiparidade
Ruptura prematura de membranas
Placentação anormal
Inserção velamentosa do cordão
Gestação múltipla
Polidrâmnio
Cordão umbilical longo
Deformidades pélvicas
Malformação ou tumores uterinos
Malformações congênitas
Partos induzidos

Diagnóstico

O sinal precoce pode ser uma bradicardia fetal grave, súbita e prolongada ou desacelerações variáveis importantes, após um traçado previamente normal, principalmente quando ocorre após a ruptura da membrana.<sup>2,5</sup>

O prolapso do cordão pode ser palpável durante o toque vaginal, ou até mesmo visualizado quando ultrapassa a vulva. Na procidência, mesmo com a bolsa íntegra, pode ser possível identificar o cordão, principalmente por

sua pulsação.<sup>15</sup> Na laterocidência, por sua vez, a palpação do cordão só é possível, eventualmente, com o toque intrauterino ou durante a cesárea. Em algumas situações, o diagnóstico pode não ser confirmado e fica mantido apenas como suposição.<sup>1</sup>

### Conduta

No feto vivo, deve-se indicar o nascimento imediato. O parto vaginal só deve ser considerado em situações especiais e quando o nascimento estiver previsto para um tempo inferior ao esperado para a operação cesárea.

Deve-se chamar ajuda e acionar toda a equipe. Enquanto se aguarda o início da cesárea, deve-se realizar os procedimentos de reanimação intrauterina:

- colocação da parturiente em posição genupeitoral ou em acentuado Trendelenburg;
- elevação da apresentação por meio do toque vaginal;
- administração de oxigênio nasal.

Se a cesárea for demorar mais que 10 minutos, a tocólise e a colocação de um cateter de Foley vesical e enchimento da bexiga com 500 a 700 mL de solução salina devem ser considerados.<sup>5</sup>

A redução do cordão não deve ser tentada, exceto se a cesárea não for possível.<sup>15</sup>

### Prognóstico

Quando o prolapso ocorre fora do ambiente hospitalar, a mortalidade fetal é de quase 40%, já nos casos em trabalho de parto monitorados é de 0 a 3%.<sup>5</sup> Para um bom resultado é importante o menor tempo entre o prolapso e o nascimento, o treinamento da equipe e a qualidade do atendimento neonatal.

### Prevenção

É necessário identificar as pacientes de risco, controlar com mais atenção e evitar intervenções desnecessárias. Quando a amniotomia for inevitável em casos de polidrâmnio ou apresentação alta, deve-se realizar na sala cirúrgica e com pequenas perfurações (amniotomia controlada). Nos casos com suspeita clínica, a ultrassonografia com Doppler colorido pode definir a posição do cordão.<sup>5</sup>

Se a procidência de cordão for um achado ocasional em exames de rotina anteparto, deve-se fazer um acompanhamento, pois frequentemente apresenta resolução espontânea.<sup>6</sup>

### Circulares

A circular cervical do cordão umbilical é um achado comum, tanto no momento do parto quanto no exame anteparto de ultrassonografia. A maior parte dos estudos conclui que, como fator isolado, não está associada a qualquer evento adverso clinicamente importante.<sup>7</sup>

Podem ser classificadas como:

- tipo A: uma volta de 360° em torno do pescoço fetal, onde a extremidade placentária cruza sobre a extremidade fetal, podendo desfazer-se facilmente;
- tipo B: uma volta de 360° em torno do pescoço fetal, onde a extremidade placentária cruza por baixo da extremidade fetal, em um padrão que não pode desfazer-se. Quando passa pelo corpo fetal, forma um verdadeiro nó.<sup>8</sup>

A prevalência varia de 15 a 37% no momento do parto, e a incidência se eleva com o aumento da idade gestacional. Durante a gravidez, a formação de circular é aleatória, bem como sua separação.<sup>7</sup>



### **Diagnóstico ultrassonográfico**

A sensibilidade da ultrassonografia para detectar a circular cervical de cordão ao termo é de 70% com a escala de cinza, e de 83 a 97% com o Doppler colorido.<sup>7</sup>

Como a presença da circular cervical de cordão é considerada um achado normal, não deve ser relatado no laudo ultrassonográfico. O comunicado desse encontro para a mãe conduzirá inevitavelmente à ansiedade e pode levar a intervenções desnecessárias. Da mesma forma, não é recomendada a triagem de ultrassonografia para circular de cordão na admissão para o parto.<sup>7</sup>

### **Nós**

Nós falsos são tortuosidades dos vasos umbilicais, formando protuberâncias. Não estão associados com qualquer resultado adverso.<sup>9</sup>

Os nós verdadeiros ocorrem em cerca de 1% dos partos e são geralmente únicos e frouxos. Quando apertados ou múltiplos, aumentam o risco de óbito fetal. A presença do nó, bem como suas características, devem ser descritas no prontuário.

### **Cordão curto ou longo**

O comprimento do cordão varia de 35 a 77 cm, com uma média de 55 cm.

Cordões curtos estão associados com inatividade fetal relacionada a malformações, doenças miopáticas e neuropáticas, oligoâmnio e algumas síndromes.<sup>9</sup> A brevidade de cordão real ou relativa, motivada por circulares, favorece apresentações anômalas e pode originar dificuldades no parto, alongando sua duração e sendo causa de descolamento prematuro de placenta, anóxia fetal, rotura do cordão e inversão uterina.<sup>1</sup>

Cordões longos podem estar associados a fetos hiperativos e têm sido associados com acidentes de cordão, como circulares, nós e prolapso, bem

como insuficiência placentária, óbito fetal, restrição de crescimento, insuficiência cardíaca fetal e resultados neurológicos adversos em longo prazo.<sup>10</sup>

### **Inserção velamentosa**

A inserção velamentosa é quando o cordão se insere no âmnio e os vasos correm entre as membranas até alcançar o disco placentário. Sua prevalência é estimada entre 0,9 e 2,6% dos nascimentos.<sup>1</sup> Vasos velamentosos também podem ocorrer entre os lóbulos de uma placenta bilobar. A inserção velamentosa tem sido relacionada com restrição de crescimento fetal, prematuridade, anomalias congênitas e baixo índice de Apgar. As anormalidades de implantação do cordão são mais frequentes em gestações decorrentes de fertilização *in vitro* e em gestações múltiplas.<sup>9</sup>

A rotura de vasos prévios pode ocasionar anemia aguda no feto, com taxas de mortalidade ao redor de 50%, e sua incidência é de 1 para 3.000 nascimentos. O diagnóstico pode ser realizado pelo exame ultrassonográfico ou pela amnioscopia. Quando feito o diagnóstico anteparto, a paciente deve ter um controle mais frequente, e a internação com 32 semanas deve ser considerada. Quando presente a maturidade pulmonar, deve-se realizar a cesárea.<sup>11</sup>

### **Anormalidades da espiralação**

O cordão umbilical tem um aspecto espiralado característico, geralmente para a esquerda. Para avaliar o grau, utiliza-se o índice de espiralação do cordão (IEC), definido como a fração de espiral completa por centímetro do cordão. Quando o IEC está abaixo do percentil 10, o cordão é considerado hipoespiralado, e quando acima do percentil 90, hiperespiralado.<sup>12</sup> A associação com desfecho negativo, tanto no aumento quanto na diminuição da espiralação, foi sugerida por diversos autores, mas não confirmada em estudos mais recentes.<sup>13</sup>

## Referências bibliográficas

1. Montenegro CAB, Rezende FJ. Rezende Obstetrícia. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
2. Koonings PP, Paul RH, Campbell K. Umbilical cord prolapse: a contemporary look. J Reprod Med 1990; 35:690.
3. Barclay M. Umbilical cord prolapse and other cord accidents. In: Sciarra JJ (ed.). Gynecology and obstetrics. Philadelphia: JB Lippincott, 1989. p.1.
4. Gabbay-Benziv R, Maman M, Wiznitzer A, Linder N, Yogev Y. Umbilical cord prolapse during delivery – risk factors and pregnancy outcome: a single center experience. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27(1):14–7.
5. Bush M, Eddleman K, Belogolovkin V. Umbilical cord prolapsed. UpToDate, 2013. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/umbilical-cord-prolapse?source=search\\_result&search=cord+prolapse&selectedTitle=1~17](http://www.uptodate.com/contents/umbilical-cord-prolapse?source=search_result&search=cord+prolapse&selectedTitle=1~17); acessado em 21 de março de 2015.
6. Ezra Y, Strasberg SR, Farine D. Does cord presentation on ultrasound predict cord prolapse? Gynecol Obstet Invest 2003; 56:6.
7. Schaffer L, Zimmermann R. Nuchal cords. UpToDate, 2013. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/nuchal-cords?source=search\\_result&search=nuchal+cords&selectedTitle=1~12](http://www.uptodate.com/contents/nuchal-cords?source=search_result&search=nuchal+cords&selectedTitle=1~12); acessado em 21 de março de 2015.
8. Collins JH. Nuchal cord type A and type B. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:94.
9. Roberts DJ. Gross examination of the placenta. UpToDate, 2014. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/gross-examination-of-the-placenta?source=search\\_result&search=gross+placenta&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/gross-examination-of-the-placenta?source=search_result&search=gross+placenta&selectedTitle=1~150); acessado em 21 de março de 2015.
10. Baergen RN, Mallick D, Behling C, Benirschke K. Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. Pediatr Dev Pathol 2001; 4:144.
11. Rudge MVC, Calderon IMP, Pereira B, Rea R, Milanez HMBPM. Manual de gestação de alto risco. Rio de Janeiro: Febrasgo, 2011.
12. Zugaib M. Zugaib Obstetrícia. 2.ed. Barueri: Manole, 2012.
13. Jessop FA, Lees CC, Pathak S, Hook CE, Sebire NJ. Umbilical cord coiling: clinical outcomes in an unselected population and systematic review. Virchows Arch 2014; 464:105–12.

# 67

## Gestação prolongada

PAULO ROBERTO OUTRA LEÃO

A natural ansiedade da gestante e, muito certamente, de seus familiares pelo grande evento que é o nascimento do tão esperado bebê transforma-se em angústia crescente à medida que é atingida a data esperada para o parto, seja ela calculada a partir do último evento menstrual ou, mais ainda, quando confirmada por exames ecográficos que são corriqueiros atualmente. Lidar com essa situação é mais um dos grandes desafios da obstetrícia atual. Durante mais da metade do século XX, a gravidez prolongada não foi considerada problema, exceto por sua associação com macrossomia e consequentes distocias. Provavelmente porque os métodos propedêuticos não permitissem um cálculo mais acurado da data do parto. A partir da década de 1970, passou-se a aceitar que as gestações que ultrapassavam o termo se acompanhavam de maiores morbidade e mortalidade perinatais, despertando a partir daí o interesse da medicina pelo tema.

As expressões “pós-termo”, “prolongada” e “pós-data” têm sido livremente usadas para nomear gestações que ultrapassaram uma duração con-

siderada limítrofe para a normalidade. A imprecisão no uso desses vocábulos tem dificultado a pesquisa da literatura a respeito das gestações que possam ter ultrapassado além do seu limite temporal.<sup>1</sup>

A Organização Mundial da Saúde<sup>2</sup> e a International Federation of Gynecology and Obstetrics<sup>3</sup> recomendam definir gestação prolongada como sendo aquela que atinge ou ultrapassa 294 dias ou 42 semanas completas, ao passo que o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)<sup>4</sup> rotula como prolongada uma gestação "com duração maior que 2 semanas além da data esperada do parto". O termo "pós-datismo" vem sendo amplamente usado para definir aquelas gestações que ultrapassam a data esperada do parto, 40 semanas, mas ainda não atingiram o 294<sup>a</sup> dia ou a 42<sup>a</sup> semana. É um termo que carece de melhor definição para ter seu uso disseminado.<sup>4</sup> O rótulo de "pós-maturo" tem sido habitualmente utilizado para designar conceitos de gestações prolongadas, o que não é correto, pois "pós-maturo" define uma síndrome clínica específica, na qual não se enquadra a maioria dos recém-natos de gestações que ultrapassaram o termo.<sup>1</sup>

### **Epidemiologia**

A incidência de gestação prolongada situa-se de 7 a 12% de todas as gestações; no entanto, as estatísticas são discrepantes em função da dificuldade em se estabelecer de forma precisa a idade gestacional.<sup>5</sup> Além disso, os estudos existentes podem ter os resultados alterados em função de características populacionais, como porcentagem de primigrávidas, prevalência de obesidade, gestação prolongada anterior ou predisposição genética, que são variáveis importantes na ocorrência do evento. As práticas locais de manejo, como a frequência da realização da ecografia precoce e a prática de cesáreas eletivas no termo, também podem influenciar a incidência de gestações que ultrapassam 42 semanas. Nos Estados Unidos, a crescente prática de indução do par-

to, quando completadas as 41 semanas tem contribuído para a redução global das gestações que atingem as 42 semanas. Essa prática, associada à ultrassonografia precoce, tem reduzido as taxas norte-americanas de 12 para 3%.<sup>6</sup>

### **Etiologia e fatores de risco**

A causa mais comum de gestação prolongada é o cálculo impreciso da idade gestacional. O uso de métodos não acurados como a data da última menstruação, a altura uterina no primeiro trimestre e a percepção dos movimentos fetais levam a frequentes erros nesse cálculo. Quando realmente ocorre uma gestação prolongada, sua etiologia é geralmente desconhecida.<sup>1</sup> Os fatores de risco mais comuns incluem: primiparidade, gestação prolongada prévia, obesidade, influências hormonais e predisposição genética.<sup>7</sup> Para alguns autores, há maior incidência quando o feto é do sexo masculino.<sup>8</sup> O mecanismo pelo qual a obesidade influencia o evento é desconhecido, mas é sabido que as mulheres obesas têm maior incidência de gestações prolongadas, talvez por ser o tecido adiposo hormonalmente ativo.<sup>7</sup> Níveis alterados de hormônios que alteram o início do trabalho de parto também têm influência na gestação prolongada. Deficiência de sulfatase placentária resulta em decréscimo do nível de estriol, levando ao prolongamento da gestação.<sup>1</sup> Insuficiência ou hipoplasia adrenal fetal, assim como a anencefalia, também se associam a gestações prolongadas.<sup>9</sup> Fatores genéticos também podem ter papel na postergação da gestação. Mulheres que foram fruto de gestações prolongadas apresentam maior risco de apresentar, também elas, gestações além do termo.<sup>9</sup> Galal et al. encontraram ainda uma redução significativa do risco de gestação prolongada nas pacientes que passaram por isso em uma gestação e mudaram de parceiro na gestação subsequente.<sup>1</sup> Dos fatores de risco conhecidos, talvez a obesidade seja o único passível de manejo, visto que pode ser modificada com a perda de peso corpóreo.

### Complicações

As gestações prolongadas estão associadas com aumento na morbidade e na mortalidade neonatais, assim como aumento também na morbidade materna. Esses riscos são mais frequentes do que se imagina e têm sido subestimados, porque os estudos existentes incluem muitas gestações que, apesar de tidas como prolongadas, na verdade não o são, em decorrência de diagnósticos imprecisos. A taxa de mortalidade perinatal com 42 semanas de gestação é duas vezes maior que no termo (37 a 40 semanas), e aumenta mais ainda quando a gestação atinge 43 ou até 44 semanas.<sup>10</sup> As causas seriam a progressiva insuficiência placentária, a infecção intrauterina e a síndrome de aspiração meconial. Também importantes são a macrosomia associada e a dismaturidade. A macrosomia fetal ocorre quando a placenta ainda continua suficiente e o feto continua a crescer além do termo e, por sua vez, associa-se a trabalho de parto prolongado, desproporção cefalopélvica e distocia de ombro, sendo esta última frequentemente acompanhada por fraturas de clavícula ou de úmero e lesões de plexo braquial.<sup>1</sup> A síndrome da dismaturidade, que atinge 20% dos recém-nascidos pós-termo, caracteriza-se por encontro de pele fina, quebradiça e descamativa, ausência de vernix, impregnação por mecônio, unhas e cabelos longos, fácies de desnutrido e tecido subcutâneo diminuído. Toda essa gama de complicações acarreta ainda um significativo aumento de internações em unidades de terapia intensiva neonatal.<sup>11</sup> A morbidade materna na gestação prolongada inclui: distocias no trabalho de parto, lacerações perineais graves e hemorragias pós-parto, situações associadas à macrosomia. Também é relevante o aumento das taxas de cesáreas, com o consequente aumento da frequência das morbidades inerentes a essa intervenção cirúrgica. Vale ressaltar ainda o impacto emocional para a gestante de uma gestação que ultrapassa a data esperada para o parto.<sup>12</sup>

## Diagnóstico

O cálculo preciso da idade gestacional obviamente é o fator essencial para se estabelecer se uma gestação está indo além de sua data correta. Historicamente e por convenção, a duração da gravidez é calculada a partir do primeiro dia da última menstruação (DUM) e não pela data da fecundação, que seria a idade embriológica adequada. O intervalo entre a DUM e a data da fecundação, que fisiologicamente e em condições normais é de 14 dias, pode ser influenciado por inúmeras variáveis (uso próximo de anticoncepcionais hormonais, ciclos irregulares, amenorreias prévias, etc.), e com isso falsear a real duração embriológica de uma gestação. Além disso, é comum que as gestantes tenham dúvidas quanto à data do evento e muitas vezes a informação carece de exatidão, além de algumas ainda apresentarem sangramentos precoces ao início da gestação, o que confunde ainda mais. A ultrassonografia precoce ajuda de forma marcante a corrigir as determinações errôneas pelo uso da DUM, reduzindo, em alguns estudos, em até 70% as taxas de gestação presumidamente prolongada.<sup>6,12</sup> O comprimento cabeça-nádegas é o parâmetro mais preciso no primeiro trimestre, e a variação do cálculo da idade gestacional pela ultrassonografia é de até 7 dias em gestações com menos de 20 semanas, pode atingir 14 dias em gestações entre 20 e 30 semanas, e 21 dias entre 30 e 40 semanas. Quando a diferença entre a idade gestacional calculada pela DUM e a ultrassonografia precoce for menor que 1 semana, deve-se considerar a idade calculada pela data da menstruação, desde que ela seja confiável. A realização de ultrassonografia precoce de forma rotineira é a melhor maneira de se estabelecer corretamente a idade gestacional, propiciando uma abordagem adequada da gestação realmente prolongada.<sup>12</sup>

## Manejo

O manejo adequado da gestação prolongada é uma das polêmicas que ainda persistem na obstetrícia atual, principalmente daquelas gestações não



complicadas. As opiniões dividem-se entre a indução eletiva do parto após 41 semanas ou o acompanhamento contínuo da vitalidade fetal até que se configure uma indicação para a interrupção da gestação, sendo uma delas o fato de se atingir as 42 semanas completas.<sup>4</sup>

### **Acompanhamento da vitalidade fetal**

Para alguns autores, a avaliação amiúde da vitalidade fetal deve ser iniciada quando atingidas as 40 semanas,<sup>13,14</sup> enquanto para o ACOG esse acompanhamento deve só ocorrer quando completadas as 41 semanas.<sup>4</sup> As evidências atuais são pela avaliação da vitalidade fetal a partir de 40 semanas, pois, com 41, como já demonstrado por vários estudos, a interrupção da gestação é a melhor conduta.<sup>11</sup> A avaliação deve ser feita pela cardiotocografia (CTG), basal ou estimulada, e pelo perfil biofísico fetal (PBF). As gestações acima de 40 semanas costumemente se associam a oligoidrâmnio, levando na CTG a desacelerações variáveis por compressão de funículo. Deve-se ter cuidado com o estímulo sonoro que pode levar à aspiração de mecônio pela reação de “susto” apresentada pelo feto. No PBF pode-se evidenciar a diminuição da quantidade do líquido amniótico, que é o parâmetro que realmente interessa nesses casos, considerando-se como parâmetro para normalidade um maior bolsão com 2 cm ou mais.<sup>4,14</sup> A interrupção imediata da gestação pós-termo deve ser considerada na presença de desacelerações ou oligoidrâmnio.<sup>15</sup>

### **Indução eletiva**

A indução está indicada quando os benefícios do parto superam os seus riscos associados. As evidências atuais são favoráveis à indução eletiva com 41 semanas, já que estudos demonstraram uma considerável redução na mortalidade perinatal. Metanálise atual, comparando indução com 41 semanas com o manejo expectante, constatou que a indução do parto está associa-

da a redução da mortalidade perinatal e diminuição da morbidade fetal e materna, sem aumento nas taxas de operação cesárea. Nesse mesmo estudo, verificou-se que o parto além de 42 semanas aumenta as complicações maternas, como hemorragia pós-parto, distocias e infecções puerperais.<sup>11</sup> O ACOG, em publicação recente, estabelece que a indução do parto com 41 semanas deve ser “considerada” e com 42 semanas deve ser “recomendada”.<sup>4</sup>

### Formas de indução

Na presença de colo favorável, índice de Bishop igual ou maior que 6, o parto pode ser induzido com ocitocina endovenosa, gota a gota, iniciando com doses baixas, cerca de 4 miliunidades por minuto, aumentando-se a dose gradualmente, se necessário. No entanto, cerca de 80% das mulheres com idade gestacional de 41 semanas ou mais têm colo desfavorável. O amadurecimento cervical prévio tem algumas vantagens, independentemente da paridade ou do método de indução. Essa conduta tem resultado em menos falhas, reduzindo a morbidade fetal e materna e as taxas de cesárea.<sup>16</sup> Revisão sistemática da biblioteca Cochrane demonstrou que as prostaglandinas promovem amadurecimento cervical e podem iniciar as contrações uterinas.<sup>17</sup> Embora muitos estudos tenham utilizado prostaglandinas para o amadurecimento cervical, ainda não há consenso sobre um padrão de dose e intervalos de administração. Altas doses têm sido relacionadas a taquissistolias, hipersistolias e até roturas uterinas, enquanto doses muito baixas se associam ao insucesso. A dose de 25 mcg de misoprostol intravaginal, a cada 6 horas, tem se mostrado eficaz, sem se associar a efeitos indesejáveis.<sup>18</sup> Na gestante com cesárea prévia, o risco de rotura uterina com o uso de prostaglandinas deve ser considerado e constitui uma contraindicação para o amadurecimento cervical com esses fármacos.<sup>19</sup> Nesses casos, deve-se optar por dilatação mecânica do colo com artefatos adequados,

entre os quais, destaca-se o uso do balão da sonda de Foley.<sup>20,21</sup> Algumas alternativas à indução tradicional têm sido testadas, como a estimulação dos mamilos, a acupuntura e, principalmente, o descolamento digital das membranas amnióticas, sem demonstrar maiores vantagens e com eficácia não estabelecida. Por esse motivo, encontram-se em desuso.<sup>22</sup>

### **Caso clínico**

LGPL; 25 anos, gestações 2, parto 1, aborto 0, idade gestacional de 40 semanas e 4 dias por data da última menstruação (DUM) confiável, procurou serviço de obstetrícia por estar ansiosa, pois sua gestação ultrapassou a data esperada do parto. A paciente não relatou qualquer queixa na anamnese e sua história obstétrica resumia-se a uma gestação anterior sem intercorrências, finalizada por parto vaginal espontâneo na 40ª semana. Trouxe um laudo de ultrassonografia, realizado 7 semanas após a data do primeiro dia da última menstruação, que dizia ser a idade gestacional, naquele dia, de 7 semanas e 5 dias. No exame físico, a estatura aferida foi de 1,60 m e o peso de 78 kg. Pressão arterial de 120 × 70 mmHg, frequência cardíaca de 70 bpm, com ausculta cardiopulmonar normal. Altura uterina de 42 cm, feto longitudinal, dorso à esquerda, apresentação cefálica fixa na pelve. Os batimentos cardíacos fetais estavam em 148 bpm. Foram realizadas CTG, cujo resultado foi tranquilizador, e ultrassonografia, que revelou apenas uma diminuição de líquido amniótico (maior bolsão = 1,8 cm). A paciente foi orientada a retornar após 3 dias para nova avaliação. Na data agendada, a gestante retornou ainda mais ansiosa, solicitando a realização de uma cesárea. Ao exame físico, constatarem os mesmos parâmetros da situação anterior. A CTG e a ultrassonografia também resultaram semelhantes aos exames anteriores. O toque mostrou colo longo, posterior, fechado. Foi então indicada a indução eletiva do parto, com preparo prévio com misoprostol, na dose de 25 mcg, por

via vaginal, a cada 6 horas. Após o uso de três doses, o colo foi novamente avaliado, constatando-se esvaecimento de 70% e dilatação de 4 cm. Como a paciente apresentava contrações em número de uma a cada 10 minutos com duração de 30 segundos, foi suspenso o misoprostol e introduziu-se ocitocina gota a gota, iniciada após 4 horas do último comprimido. Decorridas 6 horas, a paciente deu à luz a um conceito de 3.800 g, com Apgar de 6 e 9 no primeiro e quinto minutos, respectivamente. No período expulsivo, ocorreu distocia de ombros, resolvida com a manobra de McRoberts. Ambos evoluíram bem, tendo alta hospitalar após 48 horas.

### Considerações finais

As gestações que ultrapassam 40 semanas cursam com maiores riscos, e, a partir de então, a vigilância materna e principalmente fetal devem ser mais frequentes, com realização de CTG duas vezes por semana e mensuração do líquido amniótico pela ultrassonografia pelo menos semanalmente. Há grande dificuldade em se estabelecer com certeza a idade gestacional na maioria dos casos, e a ultrassonografia precoce é o parâmetro mais confiável. A partir de 41 semanas, há benefícios inequívocos com a resolução da gestação por meio de indução eletiva com ocitocina, com ou sem preparo prévio do colo com prostaglandinas. Toda indução deve ser precedida de avaliação criteriosa da vitalidade fetal e só empreendida com uso de prostaglandinas na ausência de contraindicação materna, como cesárea prévia, quando se deve optar pela dilatação mecânica do colo. A cesárea deve somente ser indicada pela falha da indução em 24 horas ou por outra indicação obstétrica.

### Referências bibliográficas

1. Galal M, Symonds I, Murray H, Petraglia F, Smith R. Postterm pregnancy. Facts Views Vis Obgyn 2012; 4(3):175-87.

2. World Health Organization. WHO recommendations for Induction of labour. Geneva: WHO, 2011.
3. Figo. Report of Figo subcommittee on perinatal epidemiology and health statistics. London: Figo, 1985.
4. ACOG. ACOG Practice Bulletin Number 146: Management of late-term and postterm pregnancies, August 2014. *Obstet Gynecol* 2014; 124:390-6.
5. Martin Jr JN, Sessums JK, Howard P, Martin RW, Morrison JC. Alternative approaches to the management of gravidas with prolonged-postterm-postdate pregnancies. *J Miss State Med Assoc* 1989; 30(4):105-11.
6. Savitz DA, Terry JW Jr, Dole N, Thorp JM Jr, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1660-6.
7. Usha Kran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass Index. *BJOG* 2005; 112(6):768-72.
8. Divon MY, Feldman-Leidner N. Postdates and antenatal testing. *Semin Perinatol* 2008; 32:295-300.
9. Doherty L, Norwitz R. Prolonged pregnancy: when should do we intervene? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:519-27.
10. Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:169-73.
11. Wang M, Fountaine P. Common questions about late-term and postterm pregnancy. *Am Fam Physician* 2014; 90(3):160-5.
12. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First versus second trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(6):703.
13. Usher RH, Boyd ME, McLean FH, Kramer MS. Assessment of fetal risks in postdates pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:259-64.
14. Zugaib M. Pós-datismo e gestação prolongada. In: Zugaib M (ed.). *Zugaib Obstétrica* 2.ed. Barueri: Manole, 2011.
15. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000170.
16. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6:CD004945.

17. Boulvain M, Stan C, Irlon O. Membrane sweeping for Induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD000451.
18. Sanchez-Ramos L, Olivier F, Delke I, Kaunitz AM. Labor induction versus expectant management for post-term pregnancies: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1312-8.
19. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345(1):3-8.
20. Montenegro CA, Rezende Filho J. *Rezende Obstetrícia*. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010.
21. Xenakis EM, Piper JM, Conway DL, Langer O. Inductions of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. *Obstet Gynecol* 1997; 90(2):235-9.
22. Accetta SG, Ilmenes MF, Wender COM. Gestação pós-termo. In: Freltas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA (eds.). *Rotinas em obstetrícia*. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. p.126-7.

### Leitura suplementar

1. Oberg AS, Fritsell T, Svensson AC, Illadon NA. Maternal and fetal genetic contributions to postterm birth: familial clustering in a population-based sample of 475,429 Swedish births. *Am J Epidemiol* 2013; 177(6):531-7.

# 68 Diabetes e gestação

TATIANA ASSUNÇÃO ZACCARA

RAFAELA ALKMIN DA COSTA

CRISTIANE DE FREITAS PAGANOTI

ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO

## Introdução

Diabetes melito (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos que apresenta como resultado comum a hiperglicemia, seja ela secundária a defeitos na produção e na secreção da insulina, na ação desse hormônio ou ambos.<sup>1</sup> É uma doença crônica e sistêmica, que pode se associar a alterações em órgãos como coração, olhos e rins.<sup>1</sup> Segundo relatório publicado em 2014 pela International Diabetes Federation, cerca de 386 milhões de pacientes ao redor do mundo têm diabetes, o que corresponde a uma prevalência mundial de 8,3%. Desses casos, estima-se que cerca de metade ainda não tenha o diagnóstico.<sup>2</sup> A alta prevalência do diabetes na população, o aumento das taxas de sobrepeso e obesidade e o adiamento da maternidade levam o obstetra a ter cada vez mais contato com gestantes com alterações do metabolismo glicêmico.<sup>1</sup> O diabetes gestacional é uma das intercorrências mais frequentes da gestação, com taxas que chegam a quase 18% segundo os critérios diagnósticos atuais.<sup>3</sup>

Muitas das complicações perinatais que cursam com o diabetes, como polidrâmnio, macrossomia fetal e atraso da maturação pulmonar fetal, podem ser prevenidas por meio do bom controle glicêmico durante a gestação; daí a importância de se fazer o diagnóstico precoce e corretamente e oferecer o acompanhamento adequado ao binômio mãe-feto.

O diabetes pode ser classificado em quatro categorias:<sup>1</sup>

- diabetes tipo 1: ocorre por causa da destruição das células beta pancreáticas, habitualmente cursam com deficiência de insulina;
- diabetes tipo 2: ocorre por causa do aumento da resistência insulínica e defeito progressivo da secreção de insulina;
- outros tipos específicos de diabetes: ocorrem por outras causas, como defeitos genéticos na função das células beta pancreáticas ou na ação da insulina, doenças do pâncreas ou indução por medicamentos;
- diabetes gestacional: é diagnosticado durante a gestação e não atende aos critérios de *overt diabetes* (ou diabetes pré-gestacional não diagnosticado previamente).

O quadro clínico e a progressão da doença podem variar, muitas vezes dificultando a classificação exata de um paciente. Crianças com diabetes tipo 1 normalmente apresentam os sintomas clássicos de polidipsia e poliúria e, muitas vezes, também cetoacidose. Pacientes com diabetes tipo 2 podem ocasionalmente apresentar cetoacidose, mas a doença frequentemente causa nenhum ou poucos sintomas em seu início, fazendo com que o diagnóstico seja suspeitado por meio de fatores de risco e confirmado laboratorialmente.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico do diabetes fora do ciclo gravídico puerperal é feito pela dosagem da glicemia sérica (em jejum ou após a ingestão de 75 g de glicose) ou da hemoglobina glicada (Tabela 1).



TABELA 1 Critérios diagnósticos do DM fora do ciclo gravídico-puerperal

Exame	Valor diagnóstico
Glicemia de jejum	≥ 126 mg/dL
Glicemia 2 horas após a Ingestão de glicose (TTOG 75 g*)	≥ 200 mg/dL
Glicemia aleatória em pacientes com sintomas de hiperglicemia	≥ 200 mg/dL.
Hemoglobina glicada	≥ 6,5%

\* TTOG 75 g: teste de tolerância oral à glicose 75 g  
Fonte: adaptada de ADA – Standards of Medical Care in Diabetes, 2015.

O diagnóstico do diabete melito gestacional (DMG) é fornecido pelos critérios propostos pela International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups e pode ser realizado no início do pré-natal, pela glicemia de jejum, ou entre 24 e 28 semanas, pelo TTGO 75 g, com aferição da glicemia sérica em jejum, 1 e 2 horas após a ingestão do açúcar (Figura 1).<sup>3,4</sup>

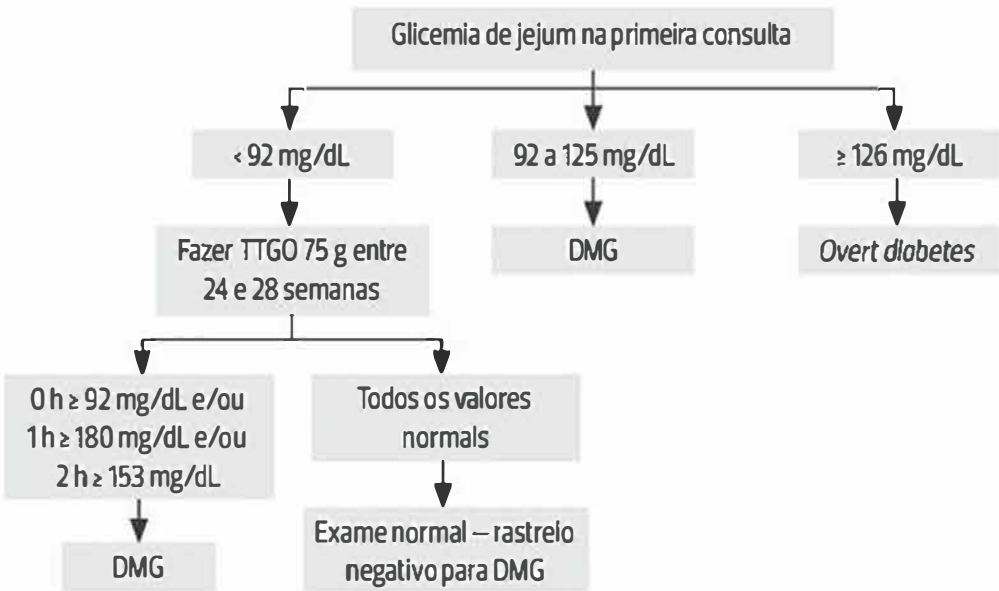


FIGURA 1 Fluxograma diagnóstico do DMG.

DMG: diabete melito gestacional.

### **Repercussões materno-fetais do diabetes**

As gestantes com diabetes podem apresentar complicações como polidrâmnio, feto grande para a idade gestacional (GIG), trabalho de parto prematuro, rotura prematura das membranas ovulares, distócia de ombro e, em casos mais graves, óbito fetal.<sup>5</sup>

Os filhos de mães diabéticas apresentam com maior frequência complicações como hipoglicemia neonatal, desconforto respiratório, icterícia neonatal, miocardiopatia hipertrófica e distúrbios hidreletrolíticos. Trabalhos recentes afirmam também que a exposição intrauterina a um regime hiperglicêmico pode aumentar as taxas de obesidade e de síndrome metabólica dessas crianças na idade adulta.<sup>5,6</sup>

Essas complicações podem ser minimizadas pelo bom controle glicêmico, por isso é indispensável fazer o acompanhamento adequado dessas pacientes.<sup>5,6</sup>

### **Acompanhamento da gestante com DM pré-gestacional**

A consulta pré-concepcional da paciente diabética é de extrema valia. Nesse atendimento, é possível orientá-la quanto aos riscos da gestação, o que esperar dos efeitos da gravidez sobre a doença de base e a importância do bom controle glicêmico, principalmente no primeiro trimestre. Valores de hemoglobina acima de 7% no momento periconcepcional estão relacionados ao aumento do risco de malformações fetais, evidenciando-se a necessidade de tratamento e acompanhamento adequados, no período pré-concepcional, para alcançar bons desfechos materno-fetais.

Nas pacientes com DM pré-gestacional, é obrigação do médico pesquisar lesões de órgãos-alvo e malformações fetais (com ultrassonografia morfológica e ecocardiograma fetal). É preciso lembrar que a placenta também pode apresentar lesões vasculares secundárias à hiperglicemia persistente

e, portanto, devem-se acrescentar a dopplervelocimetria e o perfil biofísico fetal aos exames solicitados, com o objetivo de avaliar a função placentária.<sup>6</sup>

### **Acompanhamento da gestante com DMG**

O tratamento da paciente com diabete gestacional começa ao se explicar o diagnóstico da doença e as consequências do mau controle glicêmico para a gestante e para o feto, para que ela entenda a importância de sua aderência às orientações médico-nutricionais.

Um grupo de atenção multiprofissional deve acompanhar a paciente. Os pilares do tratamento são a dieta, orientada por um nutricionista capacitado e habituado ao atendimento a gestantes, o exercício físico, desde que não haja condições que contraindiquem a atividade física, e o monitoramento glicêmico diário pela medida da glicosimetria capilar.

A dieta deve ser fracionada em seis refeições diárias feitas a cada 3 horas: café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia. Orienta-se que a dieta seja composta por 50% de carboidratos, preferencialmente de absorção lenta (integrais), 30 a 35% de lipídios e 15 a 20% de proteínas.

Exercícios físicos estão liberados para pacientes que não tenham contraindicações, como sangramento vaginal, trabalho de parto prematuro, colo curto ou pré-eclâmpsia; eles aumentam a sensibilidade periférica à insulina e aumentam o consumo de glicose, colaborando para o controle glicêmico.

Com o objetivo de verificar a resposta ao tratamento inicial, solicita-se o automonitoramento glicêmico, feito diariamente com aferição da glicemia capilar quatro vezes ao dia: em jejum, 1 hora após o café, 1 hora após o almoço e 1 hora após o jantar. Os valores de referência sugeridos pela American Diabetes Association são  $\leq 95$  mg/dL para as medidas feitas em jejum e  $\leq 140$  mg/dL para as medidas feitas 1 hora após as refeições.<sup>1</sup>

Depois de 1 a 2 semanas, avalia-se o controle glicêmico para definir se o tratamento não medicamentoso é suficiente para manter os níveis glicêmicos abaixo dos valores máximos permitidos. O controle é considerado adequado quando:

- pelo menos 70% dos valores estão dentro da meta nas pacientes com peso fetal estimado abaixo do percentil 70 para a idade gestacional; ou
- pelo menos 80% dos valores estão dentro da meta nas pacientes com peso fetal estimado acima do percentil 70 para a idade gestacional.

Se o controle for considerado inadequado, prescreve-se insulina NPH na dose inicial de 0,5 UI/kg de peso atual da paciente. A dose final calculada é fracionada em três aplicações diárias, sendo metade aplicada antes do café da manhã, 1/4, antes do almoço e 1/4, às 22 horas (ao deitar-se). A insulina NPH é uma medicação segura para uso na gestação e amamentação; ela não atravessa a barreira hematoplacentária e não causa malformações fetais. Tem início de ação 1 a 3 horas após a aplicação e efeito máximo entre 5 e 7 horas da aplicação.

Ao iniciar o tratamento com insulina, a paciente passa a fazer as medidas de glicemia capilar seis a sete vezes ao dia: pré-prandiais (em jejum, antes do almoço e antes do jantar), 1 hora pós-prandial (depois do café da manhã, almoço e jantar) e às 3 horas da madrugada (quando necessário).

Posteriormente, o controle glicêmico é conferido para se verificar a necessidade de ajuste da dose de insulina NPH. O ajuste é feito levando-se em consideração o tempo de ação da insulina e se há um horário específico em que a paciente apresenta hiperglicemia. Por exemplo: se a paciente apresenta hiperglicemia antes do almoço, mas jejum e pré-jantar normais, aumenta-se apenas a insulina NPH que é aplicada antes do café da manhã, mantendo a dose dos outros horários.

Se a hiperglicemia é evidenciada nas medidas pós-prandiais, pode-se prescrever insulina de ação rápida (insulina regular) apenas para o horário em que o controle está insatisfatório. A insulina regular tem início de ação após 30 minutos e efeito máximo entre 2 e 4 horas da aplicação (Tabela 2).<sup>7</sup> Por exemplo: se a paciente apresenta hiperglicemia após o café da manhã, mas pós-almoço e pós-jantar ela está normal, podem-se prescrever 2 UI de insulina regular a serem aplicadas antes do café da manhã, juntamente com a insulina NPH, e, nas outras refeições, mantém-se apenas a insulina NPH.

TABELA 2 Tempo de ação das insulinas mais utilizadas na gestação

Tipo de insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração
Lispro ou aspart	até 15 min	1 a 2 h	4 a 5 h
Regular	30 a 60 min	2 a 4 h	6 a 8 h
NPH	1 a 3 h	5 a 7 h	13 a 18 h

Fonte: adaptada de Gabbe e Graves, 2003.<sup>7</sup>

Se as medidas do jejum estiverem normais, pode-se dispensar a paciente da aferição das 3 horas da madrugada.

Fazem parte da propedêutica laboratorial e de imagem no acompanhamento das pacientes com DMG:

- hemoglobina glicada a cada 2 meses: permite fazer o acompanhamento do controle glicêmico, juntamente com o automonitoramento;
- urocultura com antibiograma a cada 2 meses: permite a busca ativa de infecções do trato urinário em razão do risco aumentado de bacteriúria assintomática apresentado pelas pacientes diabéticas;
- vitalidade fetal: solicitada a partir da viabilidade fetal, permite avaliação do índice de líquido amniótico e outros parâmetros da vitalidade fetal;

- ultrassonografia obstétrica mensal: permite o acompanhamento do crescimento fetal, que pode ser influenciado pelos níveis glicêmicos maternos.

A gestação é acompanhada até a idade gestacional de 40 semanas se o controle glicêmico permanecer satisfatório e o peso fetal estimado não ultrapassar 4.000 g. Pode-se considerar a resolução da gestação entre 37 e 40 semanas se o controle glicêmico estiver insatisfatório, mas, considerando-se que recém-nascidos filhos de mãe diabéticas podem apresentar síndrome do desconforto respiratório com maior frequência, a resolução da gestação deve ser criteriosamente indicada nessa faixa de idade gestacional. A via de parto é de indicação obstétrica.

Se o peso fetal estimado for maior do que 4.000 g decorrente de hiperglicemia persistente, o risco de óbito fetal aumenta e indica-se o parto independentemente da idade gestacional.

Para as pacientes em uso de insulina, deve-se orientar, em caso de cesárea eletiva, que apenas 1/3 da dose de insulina NPH da manhã seja aplicado; a insulina regular não deve ser aplicada depois que a paciente iniciar o período de jejum. Para as pacientes em trabalho de parto, orienta-se manter soro glicosado a 5% a 60 mL/h se a gestante estiver em jejum há mais de 8 horas, e o controle glicêmico deve ser feito a cada 3 horas. A hipoglicemia é corrigida aumentando-se a infusão do soro glicosado. Em caso de hiperglicemia, diminui-se a infusão de soro glicosado e aplica-se insulina de ação rápida. Recomenda-se manter a glicemia materna entre 70 e 140 mg/dL durante o trabalho de parto.

No puerpério, suspende-se completamente a prescrição de insulina e orienta-se que a paciente volte à sua dieta habitual. A amamentação deve ser estimulada, pois traz benefícios para o recém-nascido e também para a mãe, diminuindo a incidência de intolerância à glicose e diabetes tipo 2 no futuro.<sup>8,9</sup>

As pacientes que apresentaram diabete gestacional devem fazer o TTGO de 75 g (com aferição da glicemia em jejum e 2 horas após a ingestão da glicose) 6 a 12 semanas após o parto para investigação de alterações do metabolismo de carboidratos. Os critérios diagnósticos são os apresentados na Tabela 3. Mesmo que esse exame tenha resultado normal, é preciso orientar as pacientes a manter um estilo de vida saudável, com exercícios físicos regulares e alimentação balanceada, e a repetir a glicemia de jejum a cada 3 anos, pois gestantes que tiveram diabete gestacional apresentam maior risco de diabete e intolerância à glicose ao longo da vida.<sup>1,4,10</sup>

TABELA 3 Interpretação do TTGO 75 no puerpério

	Normal	Intolerante	DM <sub>2</sub>
0 h	≤ 99 mg/dL	100 a 125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
2 h após a ingestão da glicose	≤ 139 mg/dL	140 a 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL

Caso clínico

R.A.D., 30 anos, 2G1PN, sem doenças prévias à gestação. Nega intercorrências na gestação anterior; último parto há 9 anos, dando à luz recém-nascido do sexo feminino, de 3.800 g. Comparece à segunda consulta de pré-natal com idade gestacional de 14 semanas, trazendo resultados de exames. Todos os exames laboratoriais estão dentro dos limites da normalidade, com exceção da glicemia de jejum = 100 mg/dL.

A paciente foi orientada sobre o diagnóstico de diabete gestacional, encaminhada a nutricionista e a enfermeira para orientações nutricionais e de manejo do glicosímetro.

Na semana seguinte, retornou à consulta médica com o seguinte controle glicêmico (Tabela 4).

TABELA 4   Controle glicêmico

Dia	Jejum	1 h pós-café	1 h pós-almoço	1 h pós-jantar
01	92	118	96	108
02	123	110	85	86
03	90	125	95	93
04	118			122
05	92	99	135	116
06	113	144	93	90
07	79	124	99	147
08	77	125	135	80

As medidas acima da meta foram sinalizadas em negrito na Tabela 4, totalizando 84% de valores normais. A paciente foi orientada a continuar com a dieta e exercícios físicos.

Permaneceu com bom controle glicêmico até 34 semanas, quando apresentou as seguintes medidas (Tabela 5).

TABELA 5   Controle glicêmico 34 semanas

Dia	Jejum	1 h pós café	1 h pós almoço	1 h pós jantar
18	94	141	99	150
19	98	135	106	143
20	102	122	130	135
21	97	145	138	130
22	90	130	152	146
23	105	147	142	90
24	89	132	99	144
25	93	124	145	98



As medidas acima da meta forma sinalizadas em negrito na Tabela 5 e 57% das medidas estavam adequadas. Nessa consulta, a paciente pesava 80 kg. Foi prescrita a insulina NPH na dose de 40 UI (0,5 UI x 80 kg), sendo 20 UI antes do café, 10 UI antes do almoço e 10 UI às 22 horas.

A paciente permaneceu com bom controle glicêmico sem necessidade de ajuste da dose até o final da gestação. Procurou o pronto-socorro com 39 semanas e 6 dias em trabalho de parto e deu à luz recém-nascido do sexo feminino, pesando 3.350 g, Apgar 9/10/10.

Seis semanas após o parto, retornou à consulta com resultado do TTGO de 75 g: 0 h: 89 mg/dL; 2 h: 122 mg/dL. Foi orientada quanto à prevenção de diabete e intolerância à glicose e recebeu alta do ambulatório de endocrinopatias e gestação.

### Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care* 2015;38(1).
2. International Diabetes Federation Diabetes Atlas Sixth Edition 2014. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>, acessado em: 09 jun 2015.
3. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676–82.
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014–2015. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.
5. HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.
6. Zugaib M. Zugaib obstetrícia. 2 ed. Barueri: Manole, 2012.
7. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102(4):857–68.

8. Much D, Beyerlein A, Roßbauer M, Hummel S, Ziegler AG. Beneficial effects of breastfeeding in women with gestational diabetes mellitus. *Mol Metab* 2014;3(3):284-92.
9. Gunderson EP, Hedderston MM, Chlang V, Crites Y, Walton D, Azevedo RA, et al. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care* 2012;35(1):50-6.
10. Francisco RPV. Predição da intolerância à glicose pós-parto em pacientes com diabetes gestacional [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2011.

# 69 Parto pré-termo

MYLENE MARTINS LAVADO

## Definição

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como prematuro todo recém-nascido vivo com menos de 37 semanas de amenorreia.<sup>1</sup>

Levando-se em consideração essa definição, o conhecimento da idade gestacional é de fundamental importância para caracterizar prematuridade. Por isso, a datação da gestação deve levar em consideração a data da última menstruação (DUM), quando de certeza e sua concordância com ultrassonografia (US) obstétrica realizada até a 12ª semana de gestação; ou pelo menos, duas US compatíveis até a 20ª semana de gestação.<sup>2</sup>

Uma interessante classificação para os partos prematuros foi proposta por Judith Lumley em 2003, baseando-se principalmente na chance de sobrevivência e nos custos neonatais. Prematuridade extrema: 20 a 27 semanas; prematuridade moderada: 28 a 31 semanas; e prematuridade leve: 32 a 36 semanas.<sup>3</sup>

### **Importância e epidemiologia**

A ocorrência de partos prematuros é um grave problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. A prematuridade ao nascimento está diretamente correlacionada com desfechos neonatal e infantil desfavoráveis, incluindo óbito perinatal, óbito infantil e comprometimento físico e/ou intelectual de muitos dos sobreviventes.<sup>4</sup>

A OMS estima que a taxa de prematuridade em todo o mundo em 2005 foi de cerca de 9,6% de todos os nascimentos, aproximadamente 13 milhões de nascidos vivos pré-termo, dos quais 11 milhões nasceram na África e Ásia.<sup>5</sup> O continente europeu apresenta taxas de 6,2%, enquanto os Estados Unidos têm taxas em torno de 10,6%.<sup>4</sup>

No Brasil, o maior estudo sobre prematuridade, Estudo Multicêntrico sobre a Prematuridade no Brasil, iniciado em 2001, aponta uma taxa de prematuridade de 12,3%, variando de 14,7% no Nordeste a 11,1% no Sudeste. Oitenta por cento dos partos prematuros ocorreram entre a 32ª e a 36ª semana, e 7,4% deles, antes de 28 semanas de gestação. Do total de partos prematuros, 64,6% foram espontâneos.<sup>6</sup>

### **Fatores de risco**

Apesar de os fatores clínico-epidemiológicos serem marcadores importantes para rastreamento das mulheres com risco de prematuridade, vale salientar que 50% das gestantes que têm um parto prematuro não apresentam qualquer fator de risco.<sup>4</sup>

A Tabela 1, adaptada de Hyagriv N. Simhan, demonstra o perfil demográfico das mulheres com partos pré-termo nos Estados Unidos, comparativamente ao Estudo Multicêntrico sobre Prematuridade no Brasil, que apontou os principais riscos de prematuridade para todas as mulheres pesquisadas.<sup>4,6</sup>

TABELA 1 Fatores de risco associados a parto pré-termo nos EUA e no Brasil<sup>4,6</sup>

EUA	Brasil
História de colonização do trato genital Inferior (inclui trato urinário), infecção ou instrumentação	Infecção urinária
História de parto prematuro anterior	Parto prematuro prévio
Afro-americanas	Sangramento vaginal
Sangramento de origem indeterminada	Encurtamento do colo uterino
Anomalias uterinas	Gestação múltipla
Gravidez produto de técnicas de reprodução assistida	Malformação fetal
Gestação múltipla	Polidrâmnio
Tabagismo, uso de substâncias ilícitas	Menos de 6 consultas de pré-natal
Desnutrição	
Doença periodontica	
Baixo nível socioeconômico	
Início tardio do pré-natal	
Altos níveis de estresse	

Fisiopatologia

Para o desencadeamento do trabalho de parto prematuro, cinco mecanismos básicos são aventados: a inflamação, o estresse, as modificações físicas do colo uterino, a isquemia placentária e a hemorragia.<sup>7</sup>

O parto prematuro deve ser encarado como uma síndrome, em que não há um fator único para sua causa, sendo clara a participação de vários fatores. No momento, há aumento das evidências de interação genética e do meio para desencadear o trabalho de parto prematuro, e talvez até um conflito de interesses entre dois genomas (materno e fetal).<sup>4</sup> A Figura 1 demonstra o mecanismo fisiopatológico para o desencadeamento do parto pré-termo.

A inflamação desencadeada por infecções maternas sistêmicas, como a pielonefrite ou a pneumonia, é responsável por 25 a 40% dos casos de parto

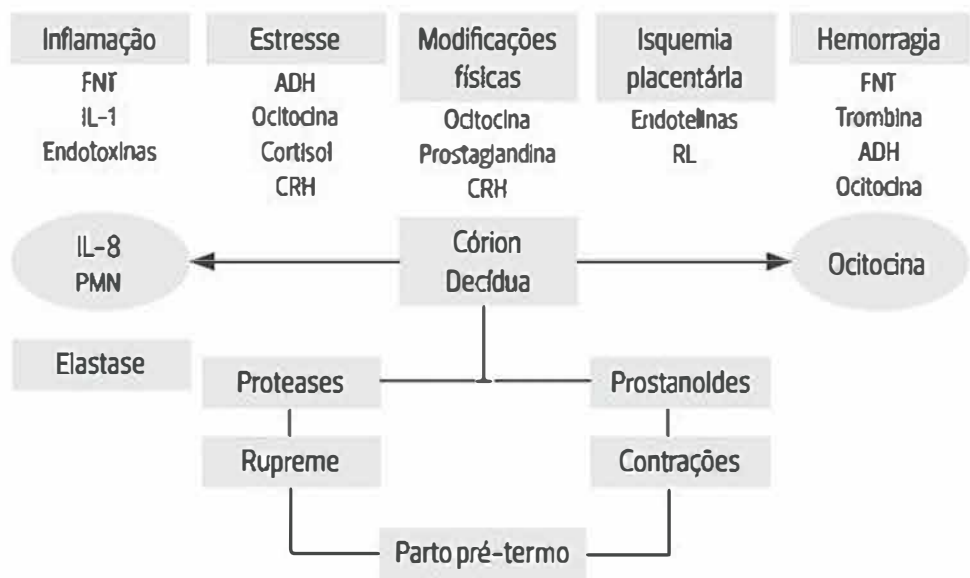


FIGURA 1 Fisiologia do parto pré-termo.

Fonte: adaptada de Lockwood.<sup>8</sup>

ADH: hormônio antidiurético; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; PMN: polimorfonucleares; FNT: fator de necrose tumoral; RL: radicais livres.

pré-termo. Infecções intra-amnióticas, principalmente subclínicas, também estão associadas à prematuridade. A resposta inflamatória estimula a produção de citocinas e mediadores inflamatórios, o que pode levar ao apagamento do colo e às contrações uterinas. Micro-organismos vaginais podem progredir para infecção amniótica, levando a um processo inflamatório sistêmico no feto (síndrome inflamatória). Fetos com essa síndrome têm maiores complicações neonatais, resultando em disfunção de múltiplos órgãos, choque séptico, morte neonatal ou paralisia cerebral.<sup>4,9</sup>

Após a inflamação, a anormalidade mais comum presenciada no parto pré-termo são as lesões vasculares, caracterizando a isquemia placentária. Um exemplo típico desse fenômeno é a pré-eclâmpsia. A isquemia leva ao aumento de angiotensina II, que pode induzir contrações miométriais e li-

beração de prostaglandinas. Vale ressaltar que a isquemia placentária não necessariamente está associada a hipoxemia fetal. A hemorragia e a necrose podem ativar o trabalho de parto por meio da produção de trombina, que estimula as contrações uterinas do modo dose-dependente. Trombina também estimula a produção de plasminogênio.<sup>4</sup>

### Diagnóstico

Por décadas, o diagnóstico de trabalho de parto prematuro foi feito clinicamente, na presença de contrações regulares, dolorosas, acompanhadas de dilatação ou apagamento cervical.<sup>4</sup> Sabe-se hoje que esses critérios levam ao diagnóstico óbvio, porém tardio, o que é contraproducente no que tange ao tratamento efetivo do trabalho de parto prematuro.<sup>7</sup>

Identificar as mulheres com contrações uterinas que realmente desencadearão trabalho de parto prematuro é um processo inexato e difícil. Sinais clínicos e sintomas têm baixa sensibilidade e especificidade. Uma metanálise<sup>10</sup> observou que 50% das pacientes com contrações uterinas suspeitas não desencadeiam o trabalho de parto prematuro. Critérios inequívocos para início do tratamento ainda não estão claros.

Marcadores clínicos como 6 contrações a cada hora, dilatação cervical de 3 cm ou mais e/ou apagamento do colo em 80%, além de possibilidade de rotura prematura de membranas ou sangramento vaginal, são comumente associados a parto pré-termo. Entretanto, quando esses marcadores estão ausentes e só há presença de contrações, o risco de "falso" diagnóstico chega a 40%. Nesses casos, recomenda-se associação de outros métodos diagnósticos. A associação da medida do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal (USTV) melhora a sensibilidade do diagnóstico. Quando o colo tem um comprimento menor que 2 cm acompanhado de contrações, a probabilidade de parto pré-termo deve sempre ser considerada.<sup>11</sup> A detecção de

atividade decidual pela dosagem de fibronectina no fluido cervicovaginal também está fortemente associada a parto prematuro.<sup>12</sup> A Tabela 2 correlaciona alguns critérios diagnósticos para o parto pré-termo.

**TABELA 2** Avaliação clínica das pacientes possivelmente em trabalho de parto prematuro<sup>4</sup>

Avaliação clínica para o diagnóstico de trabalho de parto prematuro
Contrações uterinas: sua presença demanda monitorar contrações clinicamente <ul style="list-style-type: none"><li>• Persistentes (dolorosas ou não)</li><li>• Cólicas e pressão pélvica</li></ul>
Perdas vaginais: necessidade de exame especular <ul style="list-style-type: none"><li>• Mudanças na secreção vaginal/perda de muco com sangue</li><li>• Sangramento vaginal</li><li>• Ruptura prematura de membranas</li></ul>
Mudanças cervicais <ul style="list-style-type: none"><li>• Dilatação &gt; 3 cm / &gt; 80% apagamento: diagnóstico confirmado</li><li>• Dilatação de 2 a 3 cm / &lt; 80% apagamento: diagnóstico não estabelecido, necessidade de testes auxiliares. Reavaliar colo ao toque em 1 hora</li><li>• Dilatação &lt; 2 cm / &lt; 80% apagamento: diagnóstico não estabelecido, associar testes auxiliares. Reavaliar colo ao toque em 2 horas</li></ul>
Testes diagnósticos auxiliares <ul style="list-style-type: none"><li>• USTV para medida do colo:<ul style="list-style-type: none"><li>- Comprimento do colo &lt; 20 mm: diagnóstico estabelecido</li><li>- Comprimento do colo entre 20 e 30 mm: diagnóstico provável</li><li>- Comprimento do colo &gt; 30 mm: diagnóstico improvável</li></ul></li><li>• Fibronectina<ul style="list-style-type: none"><li>- Positiva: diagnóstico estabelecido</li></ul></li></ul>

USTV: ultrassonografia transvaginal.

**Tratamento**

Até o presente momento, não há tratamento para inibição do trabalho de parto prematuro que prolongue a gravidez a ponto de se obter ganho de peso



significativo e maturação fetal. Entretanto, o emprego de drogas tocolíticas posterga o parto a ponto de permitir tempo suficiente para quatro intervenções básicas, que diminuem consideravelmente a morbidade e mortalidade neonatais. São elas:

1. Transferência da gestante para um hospital capacitado para o atendimento de um recém-nascido prematuro.
2. Antibioticoprofilaxia para prevenir a infecção neonatal por grupo beta *Streptococcus* (GBS).
3. Administração de corticosteroide materno no intuito de reduzir a mortalidade e a morbidade perinatais decorrentes da insuficiência respiratória ou da hemorragia intraventricular.
4. Administração de sulfato de magnésio em gestantes com franco trabalho de parto, em gestações inferiores a 32 semanas para reduzir a incidência de paralisia cerebral.<sup>4</sup>

Antibioticoprofilaxia com penicilina no trabalho de parto prematuro eminente é altamente recomendada, já que recém-nascidos pré-termo têm risco maior de infecções neonatais por GBS. Entretanto, o uso de antibioticoterapia na tentativa de prolongar a gestação em pacientes com membranas íntegras é inefetiva e pode ser prejudicial, uma vez que pode mascarar uma corioamnionite ou um processo infeccioso ascendente. Portanto, o uso de antibioticoprofilaxia deve ser limitado à profilaxia de GBS no parto eminente ou na ruptura prematura pré-termo de membranas, ou, ainda, no tratamento específico de um patógeno como na infecção urinária.<sup>13</sup>

Corticosteroides agem de forma geral sobre o feto, promovendo sua maturação. Nos pulmões, promovem a síntese de surfactante, aumentam a complacência pulmonar, reduzem a permeabilidade vascular e geram uma melhor resposta ao tratamento com surfactante neonatal. Corticosteroides também

exercem efeitos de maturação em outros órgãos fetais como cérebro, rins e intestinos. Protocolos atuais sustentam que um único curso de corticoterapia antes da 34ª semana de gestação diminui a morbimortalidade neonatal, sem aparente prejuízo ou risco em curto prazo.<sup>14</sup> Uma dose de resgate pode ainda ser considerada se o curso anterior foi administrado há mais de 2 semanas e a gestação se encontra com até 32 semanas e 6 dias no momento do parto. Entretanto, doses regulares ou cursos repetidos não são recomendados. A betametasona ou a dexametasona são os únicos corticosteroides com comprovado benefício para o propósito de maturação pulmonar, além de ter mínimo efeito mineralocorticoesteroide. O tratamento consiste em duas doses de betametasona (composto de 6 mg de acetato de betametasona com 6 mg de fosfato de betametasona) administrados via intramuscular com intervalo de 24 horas; ou quatro doses de 6 mg de dexametasona administradas via intramuscular a cada 12 horas.

Sulfato de magnésio administrado à parturiente durante o trabalho de parto pré-termo está associado à redução significativa da paralisia cerebral em infantes sobreviventes.<sup>15</sup> A indicação deve limitar-se a gestações entre 24 e 32 semanas, pois os estudos arrolaram pacientes nessa idade gestacional. O impacto neuroprotetor do sulfato de magnésio antenatal foi avaliado em uma metanálise que incluiu cinco estudos na Cochrane.<sup>16</sup> Os achados foram: houve risco reduzido de paralisia cerebral moderada a severa; o número de tratamentos necessários para prevenção de 1 caso de paralisia cerebral foi de 56 no grupo inferior a 32 semanas e de 46 no grupo inferior a 30 semanas de gestação. A administração deve ser parenteral para atingir níveis terapêuticos, com doses similares às usadas na prevenção de eclâmpsia. Uma dose de ataque de 4 g em 30 minutos de infusão, seguida da dose de manutenção de 1 g/hora.

Tocólise é geralmente a primeira terapia implantada nas pacientes com contrações e trabalho de parto prematuro. Essa prática está ligada à ingênu

perspectiva de que as contrações são a causa do processo, mas na verdade são, como já descrito na fisiopatologia, apenas o desfecho final de uma via de múltiplas variáveis. Inúmeros estudos têm tentado avaliar a maior eficácia dos tocolíticos, geralmente comparando-os de forma randomizada. A maioria dos tocolíticos é eficaz em postergar o trabalho de parto em 48 horas a 7 dias de intervalo. Recentes metanálises na Cochrane<sup>17</sup> indicam que os bloqueadores de canais de cálcio e antagonistas da ocitocina postergam o parto em 2 a 7 dias, com maiores benefícios do que os beta miméticos, uma vez que eles têm efeitos colaterais significativos. Além disso, faltam evidências a respeito dos inibidores de ciclo-oxigenase, e de que o sulfato de magnésio é inefetivo. Por outro lado, recente revisão sistemática<sup>18</sup> aponta os bloqueadores de canal de cálcio e os inibidores de prostaglandina como os tocolíticos com maior probabilidade de prolongar a gestação no trabalho de parto prematuro. Até o presente momento, não há evidências que deem suporte à associação de tocolíticos para melhorar os resultados no prolongamento da gestação.<sup>17</sup> Fármacos tocolíticos podem ser usados de forma segura desde que protocolos sejam seguidos. Para isso, a escolha do tocolítico deve estar baseada nos riscos, nos efeitos colaterais individuais e na sua eficácia. A Tabela 3 correlaciona os principais tocolíticos, seus efeitos colaterais, contraindicações, doses e provável eficácia.

### **Assistência ao trabalho de parto e parto pré-termo**

É comum ocorrer complicações intraparto nos prematuros, sendo, entre elas, as mais prevalentes: más apresentações, hipertensão materna, corioamnionite, descolamento de placenta, oligoidrâmnio, restrição de crescimento fetal intrauterino ou ainda estado fetal não tranquilizador.

Por isso, a avaliação criteriosa do bem-estar fetal intraparto tem sido associada à menor frequência de mortes durante o trabalho de parto e de

TABELA 3 Perfil dos principais agentes tocolíticos

Agente tocolítico	Efeitos colaterais		Contraindicações	Dose	Observações	Eficácia Tempo de inibição
	Maternos	Fetais/ neonatais				
Agonistas de receptores beta-adrenérgicos	Taquicardia, hipotensão, tremores, falta de ar, desconforto respiratório, hipocalemia, hiperglicemia, edema agudo de pulmão	Taquicardia	Cardiopatia materna, diabetes melito de controle inadequado	2,5 mg (5 ampolas de 0,5 mg) diluídas em 500 mL SF, infusão de 30 mL/h ou 2,5 mcg/minuto	Muitos efeitos colaterais têm diminuído seu uso Na transferência hospitalar, dar preferência para uso subcutâneo 0,25mg a cada 4 h (ação em 3 a 5 minutos)	Em torno de 48 h
Sulfato de magnésio	Flushing, diaforese, náusea, perda de reflexos profundos e parada cardiorrespiratória	Dados conflitantes e não conclusivos	Miastenia gravis	4 g, dose de ataque e 1 g/h para manutenção	Utilizado para neuroprofilaxia em gestações com parto iminente entre 24 e 32 semanas	Não há evidência de sua eficácia na literatura

(continua)

**TABELA 3** Perfil dos principais agentes tocolíticos (*continuação*)

Agente tocolítico	Efeitos colaterais		Contraindicações	Dose	Observações	Eficácia Tempo de inibição
	Maternos	Fetais/ neonatais				
Bloqueadores dos canais de cálcio	<i>Flushing</i> , tonturas, hipotensão, elevação das transaminases, cefaleia		Hipotensão, insuficiência ou estenose aórtica	Dose inicial de 20 ou 30 mg, seguida de 20 mg a cada 3 a 8 horas dependendo das contrações Máximo de 180 mg/dia	Não devem ser dados simultaneamente com sulfato de magnésio	2 a 7 dias
Inibidores da ciclo-oxigenase	Náusea, refluxo esofágico, gastrite, vômitos, disfunção plaquetária	Fechamento do ducto arterioso quando administrado por mais de 48 horas ou mais de 32 semanas	Disfunções plaquetárias, insuficiência hepática ou renal, úlcera péptica, asma	Indometacina 100 mg, via retal, dose de ataque seguida de 25 mg via oral a cada 6 h OU 50mg, via oral, dose de ataque seguida de 25 mg via oral a cada 6 h por 48 h	Bem tolerados pela gestante e com eficácia significativa Limitações no uso quando > 32 semanas e no máximo 48 a 72 h	2 a 7 dias

(*continua*)

TABELA 3 Perfil dos principais agentes tocolíticos (continuação)

Agente tocolítico	Efeitos colaterais		Contraindicações	Dose	Observações	Eficácia Tempo de inibição
	Maternos	Fetais/ neonatais				
Antagonistas dos receptores de ocitocina	Hipersensibilidade nos locais de aplicação	No estudo do Atosiban, houve maiores taxas de morte neonatal e fetal, talvez porque neste grupo a idade gestacional fosse menor	Nenhuma	Fase 1: dose de ataque 6,75 mg em bolo, EV Fase 2: 18 mg/h por 3 h Fase 3: 6 mg/h por até 45 h	Alto custo Há preocupação na segurança de seu uso para fetos com menos de 28 semanas Não aprovado pela FDA	2 a 7 dias

SF: soro fisiológico; FDA: Food and Drug Administration, EV: endovenosa.

Fonte: adaptada de Simhan et al.<sup>4</sup>

convulsões no recém-nascido prematuro. Recomenda-se a associação de ausculta intermitente da frequência cardíaca fetal com cardiotocografia externa intermitente, ou, dependendo dos riscos obstétricos, a cardiotocografia contínua.<sup>2,4</sup> Cabe ao obstetra, além de vigilante avaliação da vitalidade fetal, identificar a melhor via de parto para o feto em questão.

O parto vaginal é recomendado para o prematuro em apresentação cefálica, qualquer que seja o peso e a idade gestacional, desde que a evolução do trabalho de parto e a vitalidade fetal estejam adequadas.<sup>2,19</sup> Não se recomenda a aplicação profilática de fórceps para abreviar o período expulsivo.<sup>2,4</sup> Não é aconselhável o uso de vacuoextrator. Não há evidências que sustentem a episiotomia de rotina para diminuição do risco de hemorragia intraventricular.<sup>2,4</sup>

O parto cesáreo é delegado aos fetos em apresentação pélvica. As razões dessa escolha estão relacionadas a estudos antigos retrospectivos que mostraram menor risco de hipóxia e de necessidade de manipulação fetal, o que levou a uma razão intuitiva na escolha de cesárea principalmente para evitar o encarceramento da cabeça fetal em colos não dilatados totalmente.<sup>4</sup>

### **Prevenção do parto prematuro**

Medidas preventivas para prematuridade assumem a classificação de Holbe, que caracteriza os estágios evolutivos do parto pré-termo.<sup>20</sup>

A prevenção primária visa a identificar os fatores de risco e, quando possível, afastá-los. Muitas vezes sua prática é difícil, pois esses fatores estão presentes antes da gravidez. Nesses casos, é recomendada a correção desses fatores quando se planeja engravidar, como a correção de anomalias müllerianas ou ainda cerclagem abdominal pré-concepcional.<sup>4</sup> Durante a gestação, é importante enfatizar e conscientizar a paciente sobre sinais precoces de trabalho de parto prematuro. Apesar da ausência de fortes evidências, é recomendada a diminuição do ritmo de trabalho e de atividades sexuais nas

mulheres com fatores de risco para parto prematuro. Suplementação vitamínica ou de ômega-3 para prevenção de prematuridade não se mostrou eficaz nos estudos com controle de placebo. Pré-natal regular, com visitas domiciliares, pode ajudar a identificar novos fatores de risco tratáveis, como infecções geniturinárias. O acompanhamento com odontólogo diminuindo a doença periodontal pode diminuir os seus efeitos sobre o risco de prematuridade.

A prevenção secundária é aquela que ganha maior foco atualmente.<sup>2</sup> Trata-se do estudo de marcadores de risco para prematuridade nas pacientes com risco clínico (Tabela 1) por meio, principalmente, da medida do colo uterino pela USTV,<sup>2</sup> da utilização de progesterona profilática exógena<sup>20</sup> e, ainda, da cerclagem cervical, quando indicada.<sup>4</sup> Nesse estágio de prevenção, já podem ocorrer contrações uterinas sem repercussão cervical, dolorosas ou não (útero irritável).<sup>20</sup>

A USTV é capaz de identificar abertura do orifício cervical interno e/ou encurtamento do colo uterino, que pode ter início semanas antes do trabalho de parto prematuro.<sup>11</sup> Esse processo pode ocorrer por contrações “silenciosas” não perceptíveis pela gestante ou um processo inflamatório. A US é superior ao toque vaginal, visto que melhor avalia o orifício cervical interno e o comprimento cervical. Sugere-se que essa avaliação seja feita entre a 22<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> semana de gestação.<sup>2</sup> Pode ser considerado um fator de risco a ser pesquisado (caso a paciente não tenha fatores clínicos – Tabela 1) ou, ainda, um risco adicional naquelas com fatores de risco preexistentes.<sup>20</sup> O ponto de corte considerado pela maioria dos autores é de 20 mm de comprimento; abaixo dessa medida, o risco de parto pré-termo está aumentado.

Progesterona como profilaxia para o parto pré-termo tem sido investigada por sua ação antagonista da ocitocina, além de diminuir a formação de junções de *gap* de células miométriais e ter também uma ação anti-inflamatória. Estudos iniciais na década de 1990 utilizaram caproato de 17-alfa-hidroxiprogeste-



rona em pacientes com colos curtos (abaixo de 20 mm) com redução do parto pré-termo. Entretanto, nas pacientes com histórico de parto pré-termo e colo uterino com comprimento normal, o uso da progesterona não reduziu a recorrência de prematuridade, mostrando que o colo curto é a indicação mais apropriada para seu uso.<sup>21</sup> Vários estudos randomizados com placebo mostraram que a progesterona não tem efeito redutor de prematuridade em gestações gemelares, indicando que não há ação desse hormônio sobre a distensão uterina.<sup>4</sup>

A melhor estratégia para identificar as pacientes que se beneficiarão com uso da progesterona ainda não foi determinada. O rastreamento universal entre a 22<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> semana de gestação tem sido proposto por opinião de especialistas, mas o custo deve ser considerado principalmente para países em desenvolvimento. A Tabela 4 mostra os principais estudos realizados com progesterona na redução do trabalho de parto prematuro.

TABELA 4 Estudos com progesterona na redução de PPT

Autor	Administração	Ano	População	Taxa de redução de PPT
Kelrse	Caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona	1990	Metanálise	↓ 40%
Da Fonseca	Progesterona vaginal	2003	Histórico de PPT	↓ 40%
Mels	Caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona	2003	Histórico de PPT	↓ 35%
Fonseca	Progesterona vaginal	2007	Colo curto < 15 mm	↓ 44%
O'Brien	Progesterona vaginal	2007	Histórico de PPT sem colo curto > 30 mm	Não ↓
De Franco	Progesterona vaginal	2007	Histórico de PPT com colo < 28 mm	↓
Hassan	Progesterona vaginal	2011	Colo curto, 10 a 20 mm	↓ 45%

PPT: parto pré-termo.

Fonte: adaptada de Simhan et al.<sup>4</sup>

Cerclagem cervical não é considerada um tratamento efetivo para o colo curto, pois a experiência clínica revela que a diminuição do comprimento cervical não está diretamente relacionada à incompetência istmocervical. A cerclagem cervical não diminui o parto pré-termo em pacientes sem histórico de prematuridade anterior e com colo curto.<sup>22</sup> Nas mulheres com histórico de parto pré-termo anterior, parece que a cerclagem é benéfica quando o comprimento do colo uterino é inferior a 15 mm, sugerindo que o benefício da cerclagem é maior em proteger a exposição das membranas amnióticas do que fortalecer o colo uterino.<sup>23</sup> A cerclagem, portanto, deve ser reservada a mulheres com história de intervenções no colo uterino, anomalias uterinas ou encurtamento progressivo do colo, mesmo com o uso de progesterona. Nessas pacientes, a cerclagem é oferecida quando a medida do colo uterino é inferior a 25 mm, e deve ser realizada de emergência quando estiver abaixo de 15 mm ou se houver membranas visíveis.

## Conclusão

- Mais de 70% da morbimortalidade neonatal e infantil deve-se à prematuridade.
- Os riscos associados ao parto pré-termo no Brasil são: infecção urinária, prematuridade prévia, sangramento vaginal, encurtamento do colo uterino, gestação múltipla, malformação fetal, polidrâmnio e baixa adesão ao pré-natal.
- Trabalho de parto prematuro espontâneo é uma síndrome em que o processo de parturição se inicia em uma via de múltiplos fatores causais, terminando em encurtamento do colo uterino, atividade decidual, contrações uterinas e ruptura prematura de membranas.
- Quatro intervenções mostraram-se eficazes na redução da morbimortalidade neonatal: transferência da parturiente para centro terciário com

UTI neonatal; administração de antibioticoprofilaxia para GBS durante o trabalho de parto efetivo; administração materna de corticosteroides para redução da insuficiência respiratória neonatal; e administração de sulfato de magnésio para redução da paralisia cerebral.

- O uso de progesterona em mulheres com encurtamento cervical abaixo de 20 mm, com ou sem histórico de prematuridade prévia, mostrou redução do parto pré-termo na gestação atual.

## Referências bibliográficas

1. Organização Mundial da Saúde. Public health aspects of low birth weight. Techn Rep Series 1961; 217.
2. Zugalb M. Prematuridade In: Zugalb M (ed.). Obstetrícia. Barueri: Manole, 2008. p.646-66.
3. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. Br J Obstet Gynaecol 2003; 110:3-7.
4. Simhan HM, Iams JD, Romero R. Preterm birth. In: Gabbe SF, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan, HL, Jaunig ERM et al. (eds.) Obstetrics: normal and problem pregnancies. 6.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. p.627-72.
5. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010; 88:31.
6. Ministério da Saúde do Brasil. Caderno de Resumos: Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde. Estudo Multicêntrico sobre a Prematuridade no Brasil – EMIP. José Guilherme Cecatti. Departamento de tocoginecologia. Faculdade de Ciências Médicas. Unicamp, 2009
7. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Valério EG, Muller ALL. Nascimento pré-termo. In: Freltas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA (eds.). Rotinas em obstetrícia. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.78-90.
8. Lockwood CJ, Kuczniski E. Markers of risk for preterm delivery. Perinat Med 1999; 27:5-21.
9. Romero R, Chaïrapongsa T, Kulvanleml H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and a the risk of preterm birth: a role of genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1509.
10. Swamy GK, Simhan HN, Gammill HS, Helne RP. Clinical utility of fetal fibronectin for predicting preterm birth. J Reprod Med 2005; 50:851.

11. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007235.
12. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006843.
13. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
14. ACOG Committee Opinion N. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. *Obstet Gynecol* 2011; 117:422.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society of Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion N. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010; 115:669.
16. Constantine MM, Welner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114:354.
17. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD006169.
18. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton N. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e6226.
19. Bittar RE, Zugaib M. Assistência ao parto do feto pré-termo. In: Sistema de Educação Médica continuada a distância – Proago. Porto Alegre: Artmed, 2006. C.3. M.2. 69-84.
20. da Fonseca EB, Damilão RS. Prevenção de prematuridade. Sistema de Educação Médica continuada a distância – Proago. Porto Alegre: Artmed, 2010. C.7. M.2. 37-67.
21. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:687.
22. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106:181.

23. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:375.

# 70

## Indução do parto

OLÍMPIO BARBOSA DE MORAES FILHO

### **Definição**

A indução do parto é o estímulo artificial à deflagração do trabalho de parto, em momento anterior à sua ocorrência espontânea, com o intuito de antecipar a expulsão do feto. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a indução do parto é um dos procedimentos mais frequentemente utilizados em gestações de alto risco.<sup>1</sup>

### **Indicações**

Assim como outros procedimentos ou intervenções, a indução do parto pode apresentar desfechos indesejáveis, como o acréscimo das taxas de cesárea quando comparadas àquelas em que o trabalho de parto foi espontâneo. Logo, só deve ser indicada quando é bem estabelecida a relação entre o risco do procedimento e o benefício para a mãe e para o feto da antecipação do parto, assim como a via vaginal sendo eleita como a mais adequada. Essa questão deve ser apresentada à família e discutida com a gestante, em momento anterior à indução, para que a decisão seja a mais adequada.<sup>2</sup>

São situações em que a indução do trabalho de parto está indicada: gravidez prolongada, rotura prematura de membranas, corioamnionite, síndromes hipertensivas, diabetes, collagenoses, crescimento intrauterino restrito, aloimunização materno-fetal, morte fetal, anomalias fetais incompatíveis com a vida e indicações não obstétricas.

### **Contraindicações**

Entre as contraindicações da indução do parto com feto vivo, incluem-se: placenta prévia centro-total, *vasa previa*, prolapso do cordão umbilical, anormalidade da pelve materna, desproporção cefalopélvica, macrosomia, apresentações anômalas, sofrimento fetal crônico, herpes genital em atividade, carcinoma invasivo, tumorações, malformações e/ou ulcerações na região vulvoperineal e canal de parto, cesárea clássica anterior e miomectomias, história de rotura uterina, antecedente de cesárea com cicatriz segmentar transversa (apenas para o uso de misoprostol no terceiro trimestre). Evidentemente, algumas dessas condições não são impeditivas da indução do parto quando o feto está morto, notadamente no prolapso de cordão e no herpes genital ativo.

### **Avaliação pré-indução**

Em 1964, Bishop foi quem descreveu pela primeira vez a associação positiva entre cérvix favorável e parto normal, por meio da avaliação de cinco parâmetros, quatro deles relativos ao colo uterino e observados durante o toque vaginal: dilatação, comprimento, consistência e posição do colo uterino, além da altura da apresentação fetal. Para consistência e posição do colo, atribuiu notas de 0 a 2, e, para as demais variáveis, de 0 a 3. Proporcionalmente com a evolução da maturação do colo uterino, o escore pode variar de 0 a 13, e quanto maior esse índice, maior a possibilidade de sucesso da indução. Quan-

do o índice é  $\geq 9$ , sabe-se que a probabilidade de parto vaginal após indução com ocitocina é similar à do trabalho de parto espontâneo. Por outro lado, considera-se que, quando o índice de Bishop é  $< 6$ , o colo é desfavorável à indução do parto com ocitocina. Nesses casos, é necessária a realização do amadurecimento ou preparo cervical (Tabela 1).

TABELA 1 Índice de Bishop Modificado

Pontuação	0	1	2	3
Dilatação do colo (cm)	0	1 a 2	3 a 4	$> 4$
Comprimento do colo (cm)	$> 2$	1 a 2	0,5 a 1	$< 0,5$
Altura da apresentação*	-3	-2	-1/0	+1/+2
Consistência do colo	Endurecido	Intermediário	Amolecido	
Posição do colo	Posterior	Intermediário	Medial	

\* Plano de De Lee.

Fonte: Bishop, 1964; NHS, 1996.

É obrigatório o conhecimento da idade gestacional antes de se iniciar a indução do trabalho de parto. Nos casos em que não há comprometimento da vitalidade fetal e da saúde materna, pode-se esperar até o termo ou aguardar a maturidade fetal para induzir o parto. No entanto, nos casos mais graves, o obstetra deve induzir o trabalho de parto ou realizar cesárea, mesmo sem a presença de maturidade fetal. O conhecimento da idade gestacional é importante para escolha do método de indução e para o cálculo da dose do uterotônico a ser utilizado. Essa dose de uterotônico é inversamente proporcional à idade gestacional, provavelmente porque ocorre aumento do número de receptores miométriais com o aumento da idade gestacional.<sup>3</sup> Muitas vezes, como nos casos de feto morto, o cálculo da idade gestacional pode ser realizado por meio da medida do fundo uterino.



## Métodos de indução

### Descolamento das membranas

Embora o descolamento das membranas seja um dos métodos mais antigos para promover a indução do parto, há poucos estudos comparativos. Consiste na separação digital, por meio do exame de toque vaginal, das membranas ovulares da porção inferior do segmento uterino por meio de movimentos circulares que, além da ação mecânica direta sobre o colo, também promovem a liberação de prostaglandinas. Essa intervenção eleva o número de mulheres que entram em trabalho de parto espontâneo nas 48 horas seguintes, estando recomendada para a redução do número de partos induzidos formalmente.<sup>1</sup>

### Amniotomia

A amniotomia foi o primeiro método a ser proposto para a indução do parto no século XVIII, quando sua finalidade era obviar as dificuldades das distocias por vício pélvico. A rotura artificial das membranas pode ser utilizada como método de indução, especialmente se as condições do colo são favoráveis. Quando utilizada isoladamente, a amniotomia pode estar associada com longo intervalo até o início das contrações.<sup>4</sup> Dessa forma, a amniotomia não deve ser praticada isoladamente, devendo ser acompanhada de infusão de ocitocina.<sup>1,4</sup>

### Ocitocina

Desde que foi sintetizada por DuVigneaud, o que lhe valeu o prêmio Nobel de Química em 1955, a ocitocina é a medicação mais utilizada na prática obstétrica em todo o mundo. A meia-vida da ocitocina é de 5 a 10 minutos, e o tempo necessário para atingir concentração plasmática estável é suficiente para promover o estímulo mantido das fibras musculares uterinas ~~esta~~ em torno de 40 minutos. A melhor via de administração da ocitocina é a intravenosa e requer a necessidade de acesso venoso contínuo até o momento

do parto, uma vez que a administração em bolo pode causar hipertonia uterina com consequente prejuízo do bem-estar fetal. É importante salientar que, preferencialmente, o uso da ocitocina deve se dar por meio de bomba de infusão, o que evita variações bruscas de sua administração e facilita o controle da dose infundida.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) considera que tanto protocolos de baixa dose como de alta dose são apropriados para indução com ocitocina (Tabela 2).<sup>4</sup> Os regimes de alta dose estão associados com tempo de trabalho de parto mais curto, menos casos de corioamnionite e cesárea por distocia, porém, incrementam as taxas de taquissístolia associada com alteração da frequência cardíaca fetal.

**TABELA 2** Indução do parto com ocitocina: regimes de alta dose e baixa dose

Regime	Dose Inicial (mU/min)	Aumento da dose (mU/min)	Intervalo entre doses (min)
Baixa dose	0,5 a 2,0	1 a 2	15 a 40
Alta dose	6	3 a 6*	15 a 40

\*O aumento da dose é reduzido para 3 mU/min na presença de hiperestimulação e reduzido para 1 mU/min com hiperestimulação recorrente.

Fonte: ACOG, 2009.<sup>4</sup>

Outro protocolo de indução com ocitocina também se baseia na utilização de doses crescentes, mas iniciando com dose um pouco maior que o protocolo de baixa dose.<sup>5,6</sup> Ao diluir 5 UI em 500 mL de soro glicosado a 5%, obtém-se solução de 10 mUI para 1 mL e inicia-se a infusão com 4 mUI/minuto (8 gotas/minuto ou na bomba de infusão 24 mL/hora). Após 30 minutos, reavalia-se a atividade uterina e, se a evolução for favorável, deve-se continuar com 8 gotas ou 24 mL/hora; se for desfavorável, deve-se aumentar para 16 gotas ou

48 mL/hora e repetir o processo. A amniotomia pode ser realizada quando a dilatação do colo uterino for  $\geq 6$  cm.

Clinicamente, resposta satisfatória à ocitocina é caracterizada pela presença de contrações que duram entre 50 e 70 segundos (boa intensidade), exibem frequência de 3 a 4 em 10 minutos e mostram bom relaxamento uterino (tono normal). A contratilidade eficiente dilata o colo sem perturbar a homeostase fetal; doses elevadas do hormônio causam hipertonia por taquissístolia com asfixia do concepto.

#### Limitações do uso da ocitocina

A resposta do útero à ocitocina é proporcional à atividade espontânea ou preexistente, à sensibilidade individual, ao estado do colo uterino, à paridade e à idade gestacional. Quando o colo uterino é imaturo (Índice de Bishop  $< 6$ ), a indução do parto, apenas com a utilização da ocitocina, está associada a um percentual elevado de partos prolongados, de doses elevadas com o risco de intoxicação hídrica, de falhas e, conseqüentemente, de aumento da incidência de cesáreas.<sup>7</sup> Assim, nas situações que necessitem de indução do trabalho de parto, mas que tenham colo imaturo, é aconselhável a utilização primeiro de agente maturador do colo.<sup>8</sup>

É importante ainda lembrar que as temperaturas elevadas dos países tropicais podem ser responsáveis por um índice maior de falhas, decorrente da inativação das propriedades químicas da ocitocina não conservada em condições ideais.<sup>9</sup>

#### Sonda Foley

A sonda Foley age não somente por meio da ação mecânica sobre o colo, mas também liberando prostaglandinas em decorrência da separação entre cório e decídua. No entanto, para se que obtenha sucesso na indução do parto com

a utilização da sonda Foley, é necessária a associação com ocitocina.<sup>10</sup> Ou seja, a sonda promove o amadurecimento cervical, enquanto a ocitocina é responsável pelo incremento da contração uterina. Dessa maneira, a sonda Foley e a ocitocina podem ser tão efetivas quanto o misoprostol para a indução do parto.

Com o objetivo de diminuir a permanência hospitalar, alguns serviços preparam o colo uterino para indução do parto com sonda Foley, sem internação das gestantes. Aproximadamente 50% de todas as gestantes que apresentam indicação para indução do trabalho de parto podem ser submetidas à indução de forma segura e efetiva sem, necessariamente, estarem internadas.<sup>11</sup>

Entretanto, em termos práticos, a sonda Foley é utilizada apenas em gestantes internadas com colo desfavorável (índice de Bishop < 6) e principalmente nas gestantes com cicatriz uterina. Seu uso está contraindicado nos casos de membranas rotas e/ou cervicites.<sup>5</sup>

#### Modo de usar a sonda Foley (Figuras 1 e 2)<sup>10</sup>

1. Tomando todo o cuidado para evitar o contato com a vagina e a ectocérvix, a sonda Foley de número 14 com um balão de 30 mL é introduzida através do canal cervical com o auxílio de uma pinça de Cheron.
2. Uma vez ultrapassado o orifício cervical interno, o balão é preenchido com 30 mL de água destilada.
3. A sonda é fixada por meio de esparadrapo à face interna da coxa, proporcionando, dessa maneira, uma suave tração.
4. A sonda deve ser vistoriada a cada 6 horas. Quando necessário, a tração é reajustada.
5. Uma vez ocorrida expulsão da sonda Foley, que geralmente ocorre dentro de 12 horas, a ocitocina é iniciada (ver esquema de ocitocina), com exceção dos casos que já apresentem contrações uterinas de trabalho de parto (3 contrações com > 30 segundos em 10 minutos).

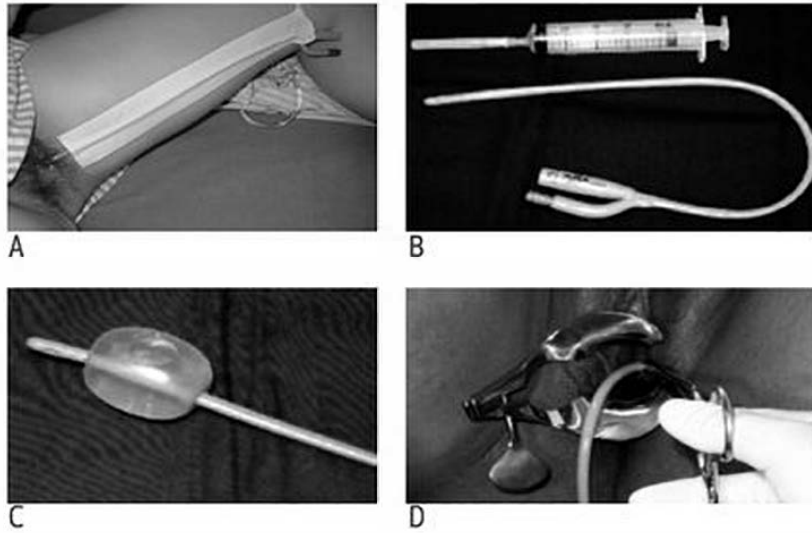


FIGURA 1 Sonda Foley como método de Indução de parto.

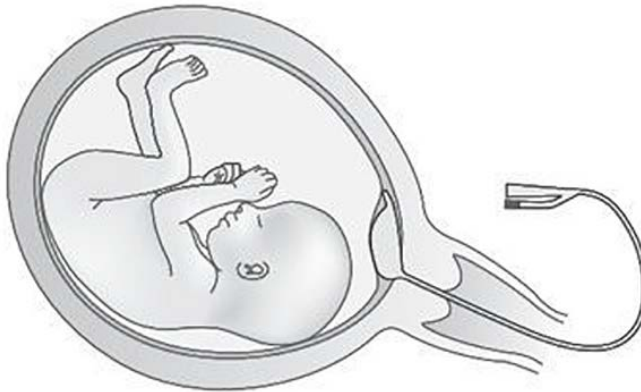


FIGURA 2 Desenho esquemático da sonda Foley posicionada no espaço extra-amniótico.

6. Nos casos em que não ocorre a expulsão da sonda após 24 horas, ela deve ser retirada. Nessas situações, a indução com ocitocina deve ser iniciada quando o índice de Bishop for  $\geq 6$ ; caso contrário, a indução é considerada como falha.

Deve-se ressaltar que, aparentemente, quanto maior o volume do balão, maior a efetividade do método. Delaney et al.<sup>12</sup> verificaram que a indução com balão de 60 mL resulta em maior número de partos em até 12 horas, quando comparada à com balão de 30 mL. Dessa forma, a critério clínico, pode-se encher o balão com mais de 30 mL se assim se julgar necessário.

### Misoprostol

Assim como outras prostaglandinas, o misoprostol aumenta a permeabilidade vascular no colo uterino, favorecendo a passagem de neutrófilos para o estroma tecidual. A infiltração do tecido cervical por neutrófilos e a dissociação do colágeno cervical pela liberação de collagenase pelos neutrófilos facilitariam o amolecimento do colo. Além disso, permite o acréscimo do cálcio intracelular, promovendo a contração uterina.<sup>13</sup>

O misoprostol apresenta importantes vantagens para o uso na clínica obstétrica. Seu custo é bem mais baixo do que qualquer outra prostaglandina, apresenta tempo de meia-vida alargado, é de fácil administração e não requer refrigeração para estocagem. Estudos comparativos mostraram que o misoprostol é tão eficiente ou mais que as outras prostaglandinas e mais eficaz que a ocitocina na indução do parto com colo imaturo.<sup>10,14</sup>

Nas baixas doses de misoprostol recomendadas, a possibilidade de alterações de contratilidade uterina e de síndrome de hiperestimulação é baixa, ficando em torno dos 7% e 3%, respectivamente. O misoprostol também apresenta baixa morbimortalidade perinatal, semelhante aos outros métodos de indução.<sup>10,15</sup>

Tanto a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) quanto o próprio Ministério da Saúde vêm estimulando o uso do misoprostol nos centros obstétricos de referência, com o objetivo de diminuir o número de cesáreas. Atualmente, o misoprostol é o método de primeira escolha

para indução do parto, principalmente naqueles casos com colo desfavorável (Índice de Bishop < 6) e que não tenham antecedente de cesárea anterior.<sup>16</sup>

O Brasil foi o primeiro país do mundo a disponibilizar comercialmente o misoprostol preparado especificamente para uso vaginal, na forma de comprimidos vaginais de 25 mcg. Sem dúvida, a via vaginal para o uso de misoprostol para indução do parto é a mais estudada e utilizada. No entanto, vários estudos já foram publicados utilizando outras vias de administração: retal, sublingual, bucal e oral.

#### Misoprostol para indução do parto

- Não deve ser utilizado na presença de cicatriz uterina no 3º trimestre;
- o feto deve apresentar boa vitalidade (avaliada por meio do estímulo sonoro, cardiotocografia e/ou ultrassonografia);
- na eventualidade da ocorrência de mais de 4 contrações uterinas a cada 10 minutos ou de contrações uterinas com mais de 60 segundos de duração, procede-se à retirada do comprimido vaginal (quando ainda presente) e realiza-se lavagem vaginal com soro fisiológico. Deve-se orientar ainda o decúbito lateral esquerdo, hidratação e terbuolina na dose de 0,25 mg, via subcutânea (1/2 ampola). Na continuação do quadro ou na presença de sofrimento fetal, deve-se proceder à imediata interrupção da gravidez;<sup>1</sup>
- deve-se aguardar ao menos 4 horas da última dose de misoprostol para administrar a ocitocina;<sup>4</sup>
- uma precaução importante para evitar a hipercontratilidade é a de não administrar misoprostol se a mulher já estiver em trabalho de parto. Nessas circunstâncias, na indicação de aceleração do parto, deve-se recorrer à infusão contínua de ocitocina.

### Modo de usar

Inserir digitalmente o comprimido misoprostol de 25 mcg no fundo de saco posterior da vagina. A dose deve ser repetida a cada 6 horas até o diagnóstico do trabalho de parto. Se o índice de Bishop for  $\geq 6$  durante o uso de misoprostol, pode haver substituição para o uso da ocitocina no esquema descrito anteriormente.<sup>16</sup>

O tempo entre o início da indução até a resolução do parto pode variar, com médias entre 17 e 22 horas. Esse tempo é mais prolongado em uma mulher nulípara ou em grávidas com menor índice de Bishop.<sup>17</sup>

Em algumas vezes, o trabalho de parto pode não ter sido iniciado após 6 horas do quarto comprimido de misoprostol (24 horas após o primeiro comprimido). Nesse caso, dependendo da condição clínica materna e da vitalidade fetal, o misoprostol pode ser continuado a cada 6 horas por mais quatro doses.<sup>6</sup>

### Indução do parto com feto morto

A indução do parto com feto morto no segundo e no terceiro trimestres é situação corriqueira na prática clínica. A conduta ativa diante da presença de feto morto na gestação deve ser sempre adotada em virtude do quadro de ansiedade que acomete as mulheres e também pelo risco de ocorrência de coagulação intravascular disseminada quando da sua retenção por mais de 4 semanas.<sup>2</sup>

Os esquemas utilizados para indução do feto morto variam bastante na literatura, especialmente no segundo trimestre. A International Federation of Gynecology and Obstetrics<sup>18</sup> preconiza a dose de 100 mcg a cada 6 horas entre 18 e 26 semanas e de 25 a 50 mcg para idade gestacional  $\geq 27$  semanas. Em trabalho de revisão, alguns autores consideram que a dose de misopros-



tol para indução de feto morto deve ser ajustada conforme a idade gestacional: entre 13 e 17 semanas, 200 mcg a cada 6 horas; entre 18 e 26 semanas, 100 mcg a cada 6 horas; e após 27 semanas, 25 a 50 mcg em intervalos de 4 horas<sup>19</sup>. É necessário lembrar que a idade gestacional deve ser calculada por meio da altura de fundo uterino (regra de MacDonald: altura do fundo uterino multiplicado por 8 e dividido por 7).

### Referências bibliográficas

1. WHO (World Health Organization). WHO recommendations for Induction of labour. Genebra: WHO Press, 2011.
2. Figueira VS, Figueira Jr O, Perelra MN. Indução do parto. In: Montenegro CAB, Rezende Filho J. Rezende Obstetrícia. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
3. Saint AJ, Leveno KJ, Sherman ML, McIntire DD. Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(4):1260-1.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin n° 107. Induction of labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114(2):386-97.
5. Cecatti JG, Moraes Filho. Indução do trabalho de parto. In: Ginecologia e Obstetrícia. Recife: Edupe, 2006. p.611-6.
6. Moraes Filho OB, Cecatti JG, Feltosa FEL. Métodos para Indução do parto. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(8):493-500.
7. Cecatti JG, Parpinelli MA. Indução do parto. In: Guariento A, Mamede JAV. Medicina materno-fetal. São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte: Atheneu, 2001. p.1439-52.
8. Den Hertog CEC, De Groot ANJA, Van Dongen PWJ. History and use of oxytocics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94:8-12.
9. Hogerzeil HV, Walker GJA, De Goeje MJ. Stability of injectable oxytocics in tropical climates. Genebra: World Health Organization, 1993.
10. Moraes Filho OB, Albuquerque RM, Cecatti JG. A randomized controlled trial comparing vaginal misoprostol versus Foley catheter plus oxytocin for labor induction. *Acta Obstet Gynecol* 2010; 89:1045-52.

11. Sciscione AC, Nuench M, Pollock M, Jenkins TM, Tildon-Burton J, Colmorgen C. Transcervical Foley catheter for preinduction cervical ripening in an outpatient versus inpatient setting. *Obstet Gynecol* 2001; 98:751-6.
12. Delaney SL, Shaffer BL, Cheng YW, Vargas J, Sparks TN, Paul K et al. Labor induction with a Foley balloon inflated to 30 mL compared with 60 mL: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115(6):1239-45.
13. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(3):455-68.
14. Aquino MMA, Cecatti JG. Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post term pregnancy. Randomized controlled trial. *São Paulo Med J* 2003; 121(3):102-6.
15. Hofmeyr GJ, Gumezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD000941.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Área Técnica de Saúde da mulher. Indução do parto. Em: Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Mulher. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
17. Culver J, Strauss RA, Brody S, Dorman K, Timlin S, McMahon MJ. A randomized trial comparing vaginal misoprostol versus Foley catheter with concurrent oxytocin for labor induction in nulliparous women. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(12):811-3.
18. Weeks A, Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(Suppl 2):S156-9.
19. Gómez Ponce de León R, Wing D, Flala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99:S190.

# 71

## Hipertensão arterial crônica

GIOVANNI FRAGA LENZA

### **Introdução**

A hipertensão arterial associada à gravidez é tema relevante por ser a principal causa de gestação de alto risco e de mortalidade materna no Brasil.

### **Conceito**

A hipertensão na gravidez é definida pelos níveis tensionais iguais ou superiores a 140 mmHg na tensão sistólica e/ou 90 mmHg na tensão diastólica em duas tomadas com intervalo de no mínimo 4 horas.<sup>1,2</sup>

A hipertensão arterial crônica (HAC) é caracterizada pela elevação dos níveis tensionais preexistentes à gravidez ou diagnosticada durante a sua primeira metade (até 20 semanas); pelo uso de medicação anti-hipertensiva antes da gravidez ou quando os níveis tensionais se mantiverem elevados após 12 semanas de puerpério.<sup>3,4</sup>

TABELA 1    Hipertensão arterial crônica na gravidez – conceito e diagnóstico

Pressão arterial sistólica $\geq$ 140 mmHg e/ou diastólica $\geq$ 90 mmHg
Preexistente à gravidez
Durante a primeira metade da gravidez (até 20 semanas)
Pelo uso de medicação anti-hipertensiva antes da gravidez
Níveis tensionais que se mantêm elevados após 12 semanas de puerpério

**Incidência**

A hipertensão arterial crônica incide em cerca de 1 a 5% das gestantes<sup>5-8</sup> e tem como fatores de risco a idade materna avançada, a história familiar, a etnia negra, o sedentarismo, a obesidade e o tabagismo.

O tabagismo aumenta os riscos da hipertensão crônica, porém protege contra o aparecimento da pré-eclâmpsia, que segundo Lenza (1992) se dá em decorrência da ação da nicotina inibindo a ciclo-oxigenase na produção das prostaglandinas. Apesar de a nicotina inibir tanto a prostaciclina (PGI2) quanto o tromboxano (TXA2), há no organismo humano uma plaqueta produzindo TXA2 para cada mil células endoteliais produzindo PGI2. Deve-se lembrar que a inibição nas células endoteliais é temporária, voltando estas células a produzir PGI2, enquanto a inibição da produção do TXA2 pela plaqueta é definitiva e somente outra nova plaqueta produzirá o TXA2. A menor incidência de pré-eclâmpsia em gestantes tabagistas pode ter correlação com a maior produção de TXA2 no lado materno da placenta.

**Classificação**

A HAC pode ser classificada em leve/moderada quando a pressão arterial sistólica está entre 140 e 159 mmHg e/ou a diastólica entre 90 e 109 mmHg e grave quando a pressão arterial sistólica for maior ou igual a 160 mmHg e/ou diastólica maior ou igual a 110 mmHg.<sup>9</sup>

Em vista da redução fisiológica dos níveis tensionais no segundo trimestre, com nadir entre 16 e 18 semanas e com o retorno aos níveis pré-gravídicos no curso do terceiro trimestre, as pacientes que iniciaram tardiamente o pré-natal podem erroneamente ser classificadas como portadoras de hipertensão gestacional.<sup>8</sup>

TABELA 2 Classificação quanto à pressão arterial

Hipertensão arterial crônica	Níveis tensionais (mmHg)
Leve/moderada	Sistólica 140 a 159 mmHg e/ou diastólica 90 a 109 mmHg
Grave	Sistólica ≥ 160 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg

A HAC também pode ser classificada com relação ao risco (baixo risco e alto risco), analisando-se a etiologia da hipertensão, a gravidade da doença, a história obstétrica e a lesão de órgão-alvo. Serão consideradas de baixo risco as gestantes com hipertensão essencial, leve/moderada e sem lesão de órgão-alvo. O grupo de alto risco é composto pelas gestantes com hipertensão grave ou hipertensão leve/moderada com lesão de órgão-alvo, e nesse grupo estão incluídos a hipertensão secundária e os casos de história de morte perinatal. Na ocorrência de pré-eclâmpsia sobreposta, de aumento dos níveis tensionais ou de lesão de órgãos-alvo, as pacientes inicialmente classificadas como de baixo risco podem ser reclassificadas.<sup>6</sup>

TABELA 3 Classificação quanto ao risco

Baixo risco	Hipertensão essencial
	Hipertensão leve/moderada (PA sistólica < 160 mmHg e diastólica < 110 mmHg)
	Sem lesão de órgão-alvo
Alto risco	Hipertensão grave (PA sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 110 mmHg)
	Hipertensão secundária
	Pré-eclâmpsia sobreposta
	Morte perinatal do concepto

PA: pressão arterial.

## Morbidade

A gravidez em pacientes com HAC pode apresentar aumento significativo das complicações maternas, fetais e neonatais.<sup>8,10</sup>

A hipertensão arterial é a maior causa de gestação de alto risco e de mortalidade materna no Brasil. Em países desenvolvidos, a hipertensão arterial aumenta em 5 vezes o risco de ocorrer o óbito materno. No Brasil, ainda se multiplica esse risco por 10, visto que a mortalidade materna em alguns países desenvolvidos é de 1 a 5 mortes maternas/100.000 nascidos vivos e no Brasil, em 2011, foi de 64,8/100.000 nascidos vivos. Conclui-se que a maioria dessas mortes era evitável.<sup>11</sup>

Além de ser causa importante de mortalidade materna, a HAC pode cursar com acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e hemorragia retiniana. É causa de mortalidade fetal, sofrimento fetal, restrição de crescimento, prematuridade, descolamento prematuro da placenta, aumento das taxas de cesáreas e hemorragia pós-parto.<sup>6</sup>

A gravidez pode ter evolução desfavorável, agravada pela duração da HAC, por sua classificação e pela sobreposição da pré-eclâmpsia, o que ocorre em 50% dos casos de HAC grave, muitas vezes de diagnóstico difícil, determinada pelo surgimento da proteinúria acima de 300 mg/24 horas após 20 semanas ou suspeitada quando ocorrer aumento súbito dos níveis tensionais previamente bem controlados e que demandem aumento das doses de medicamentos anti-hipertensivos para seu controle. Contribuem para o diagnóstico a trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/mm<sup>3</sup>), elevação das transaminases hepáticas, insuficiência renal, edema pulmonar ou aparecimento de sinais de eclâmpsia (distúrbios visuais, dor em região epigástrica pela distensão da cápsula de Glisson do fígado).<sup>8</sup>

TABELA 4 Sugerem o diagnóstico da pré-eclâmpsia sobreposta

Proteinúria acima de 300 mg/24 horas após 20 semanas
Aumento súbito dos níveis tensionais previamente bem controlados
Necessidade de aumento das doses do anti-hipertensivo para controle da pressão
Trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/mm <sup>3</sup> )
Elevação das transaminases hepáticas
Insuficiência renal
Edema pulmonar
Aparecimento de sinais de eclâmpsia (distúrbios visuais, cefaleia, dor em região epigástrica pela distensão da cápsula de Glisson do fígado)
Dosagem da endoglicina solúvel e da sFLT K-1

No intuito de minimizar os riscos anteriormente aludidos no decorrer da gravidez, do parto e do puerpério, é ideal que os cuidados comecem na consulta pré-concepcional, na qual se verifica se a hipertensão está bem controlada, se o anti-hipertensivo pode ser utilizado no decorrer da futura gravidez e se existem lesões em órgãos como sistema cardiopulmonar e renal, realizando exames de função renal (creatinina sérica, ureia, proteinúria de 24 horas, relação proteína/creatinina na urina e *clearance* de creatinina), ecocardiografia, eletrocardiografia e avaliação oftalmológica.<sup>8,12</sup>

Apesar de a HAC ser na maioria das vezes essencial ou primária, na consulta pré-concepcional podem-se diagnosticar causas secundárias de hipertensão, como feocromocitoma, doença de Cushing, hiperaldosteronismo primário, estenose da artéria renal e até mesmo uso de drogas ilícitas como a cocaína.<sup>8,12</sup>

Hipertensão resistente, hipocalemia (potássio < 3 mEq/L), creatinina sérica elevada (> 1,1 mg/dL) e história familiar de doença renal são achados importantes para a suspeita da hipertensão secundária, sendo a principal causa a doença renal crônica.<sup>8</sup>

Deve-se lembrar que mulheres com hipertrofia do ventrículo esquerdo secundária à hipertensão têm mais chances de descompensar no decorrer da gravidez por conta do aumento do volume intravascular e da sobrecarga cardíaca.<sup>6</sup>

A proteinúria ( $\geq 300$  mg/24 horas) na primeira metade da gestação em mulheres com HAC é fator de risco para ocorrência de parto prematuro e restrição de crescimento fetal, independentemente da pré-eclâmpsia sobreposta.<sup>6</sup>

A proteinúria ( $\geq 300$  mg/24 horas) na segunda metade da gestação revela a sobreposição da pré-eclâmpsia. A relação proteína/creatinina na urina com valores entre 0,15 e 0,3 indica a necessidade de coletar a proteinúria de 24 horas. Valor do ácido úrico no sangue  $\geq 5,5$  mg/dL também sugere a sobreposição da pré-eclâmpsia.<sup>8</sup>

Outros testes no decorrer da gestação estão sendo estudados para auxílio do diagnóstico da pré-eclâmpsia sobreposta. Artérias uterinas normais, sem incisura ao Doppler, quase que excluem a possibilidade da pré-eclâmpsia sobreposta. As dosagens das endoglinas solúveis e da sFLT K-1 podem ser úteis no diagnóstico, assim como os exames de rotina de funções hepática e renal e a hemoconcentração evidenciada pela elevação do hematócrito.<sup>6-8</sup>

## Conduta

Nos casos em que o fármaco hipotensor não foi trocado na consulta pré-concepcional, como nas gestações não planejadas, deve-se fazê-lo no decorrer da gestação, o mais precocemente possível. As medicações mais utilizadas no controle da HAC na gravidez são a metildopa, a nifedipina e o labetalol, podendo ainda se utilizar a hidralazina oral e a hidroclorotiazida (Tabela 5). Essa mudança sempre deve ser realizada pelo clínico ou com o consentimento dele.<sup>6</sup>



TABELA 5 Medicamentos mais utilizados no controle da HAC

Droga	Dose
Metildopa	500 a 3.000 mg/dia
Nifedipina	30 a 120 mg/dia
Labetalol	200 a 2.400 mg/dia
Hidralazina	50 a 300 mg/dia
Hidroclorotiazida	12,5 a 50 mg/dia

HAC: hipertensão arterial crônica.

A metildopa, utilizada por muitos anos no tratamento da HAC na gravidez, é fármaco seguro e aparenta não ter efeitos adversos quanto ao crescimento fetal e ao fluxo uteroplacentário, sendo a medicação de escolha, nos dias atuais, no tratamento da HAC.<sup>8</sup> Como efeito colateral, podem-se observar sedação materna, astenia, hipotensão ortostática, secura bucal, congestão nasal e positividade do Coombs, que pode ocorrer em cerca de 20% das pacientes em uso da metildopa. No feto, pode-se observar a compressão da oscilação da linha de base no traçado cardiotocográfico.

A hidralazina (cloridrato de hidralazina), quando administrada por via oral, necessita ser associada a um bloqueador beta-adrenérgico, pois atua causando vasodilatação, principalmente das arteríolas, e provocando ainda taquicardia reflexa. É pouco efetiva no controle da tensão arterial, e sua dose terapêutica é de 50 a 300 mg/dia. Os bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido correlacionados à restrição do crescimento fetal.<sup>12</sup> Em contrapartida, a hidralazina é muito eficaz quando administrada pela via venosa, sendo uma das medicações de escolha para tratamento da crise hipertensiva.<sup>12</sup> Sua apresentação é em ampolas de 1 mL com 20 mg. Para sua utilização, dilui-se, em uma seringa de 20 mL, essa ampola com 1 mL de hidralazina com mais 19 mL de água destilada e aplicam-se 5 mg por via endovenosa, repetindo-se a cada 20 minutos caso necessário.

Os antagonistas do canal de cálcio (nifedipina) na dose de 10 mg via oral também têm sido utilizados na crise hipertensiva em gestantes. Os inibidores de enzima de conversão da angiotensina II (captopril e enalapril) devem ser evitados em mulheres em idade reprodutiva. O seu uso na gravidez foi associado a óbito fetal, oligoidramnia, hipoplasia pulmonar e anemia neonatal, sendo, porém, o captopril uma boa opção para o tratamento da crise hipertensiva no período puerperal. O atenolol, beta-agonista puro, quando usado durante a gravidez, aumenta a incidência de restrição de crescimento, não sendo recomendado seu uso.<sup>12</sup>

TABELA 6    Tratamento da crise hipertensiva

Droga	Dose
Hidralazina	5 mg, EV, podendo repetir a cada 20 a 40 min
Nifedipina	10 a 30 mg, VO, repetido em 45 min se preciso

EV: endovenoso; VO: via oral

O diurético (hidroclorotiazida) na dose de 12,5 a 50 mg/dia pode ser continuado sem problemas nas pacientes com HAC, sendo, porém, contraindicado se houver pré-eclâmpsia sobreposta, pois nessa situação ocorre uma hemoconcentração já existente na pré-eclâmpsia, pela perda de líquido para o terceiro espaço e que pode ser agravada pelo uso do diurético. Na pré-eclâmpsia, fica restrito o seu uso no edema agudo de pulmão e na insuficiência cardíaca.<sup>12</sup>

A dieta com restrição de cloreto de sódio deve ser estimulada durante toda a gravidez e continuada no período puerperal, quando ainda se faz importante a monitoração dos níveis tensionais. Nos casos em que foi optado pelo uso da metildopa durante a gravidez, é interessante, com o consentimento do clínico da paciente, voltar ao esquema terapêutico prévio à gravidez 2 dias após o parto, atentando-se para a concentração das medicações anti-hipertensivas no leite materno.<sup>2</sup>

O uso do sulfato de magnésio está restrito à prevenção da eclâmpsia e à neuroproteção fetal em fetos prematuros, não devendo ser utilizado rotineiramente no descontrole dos níveis tensionais na HAC. Entretanto, em caso de dúvida da sobreposição da pré-eclâmpsia ou de indicação de antecipação do parto (< 32 semanas) na HAC, essa medicação deve ser feita com dose de ataque de 4 a 6 g por via endovenosa.

A avaliação materna no pré-natal terá suas consultas em intervalos de 15 dias até as 34 semanas e semanais após esse período em gestantes não complicadas ou com bom controle pressórico. Além dos exames rotineiros, deve-se investigar se existem lesões em órgãos como os do sistema cardiopulmonar e renal, realizando-se exames de função renal (creatinina sérica, ureia, ácido úrico, proteinúria de 24 horas, relação proteína/creatinina na urina e *clearance* de creatinina), ecocardiografia, eletrocardiografia e avaliação oftalmológica. A monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) também pode ser utilizada para avaliação do controle adequado dos níveis tensionais na gravidez, principalmente quando ocorreu a mudança do anti-hipertensivo, além de fornecer informação importante na seleção da paciente de risco para desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta quando não ocorre a queda fisiológica dos níveis tensionais no período noturno. As pacientes complicadas ou com mau controle pressórico, a critério clínico, podem ter acompanhamento hospitalar, com individualização do caso.<sup>12</sup>

A avaliação da vitalidade fetal na HAC será feita por meio do exame clínico, da ultrassonografia, monitorando o crescimento fetal e o volume de líquido amniótico, da cardiotocografia na monitoração da oxigenação fetal e da compressão funicular e do Doppler na avaliação da resistência placentária através da artéria umbilical e nos casos de sofrimento com a redistribuição do fluxo sanguíneo fetal.<sup>13,14</sup>

A gestação complicada pela HAC na forma leve/moderada, sempre que houver bom controle, pode evoluir ao termo. A via de parto é vaginal, sendo a cesárea realizada mediante indicação obstétrica. Nos casos complicados, frequentemente, há alterações na avaliação materna e/ou fetal, sendo o parto antecipado pela via abdominal. Nos casos do parto vaginal programado, estando o colo ainda desfavorável, o seu amadurecimento pode ser efetuado. O controle dos níveis tensionais deve continuar durante o parto.<sup>1</sup>

Nos casos da pré-eclâmpsia sobreposta, a conduta é norteada pela pré-eclâmpsia (ver capítulo Doença hipertensiva específica na gravidez).

### Referências bibliográficas

1. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. SOGC Clinical Practice Guideline No.307. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can 2014;36(5):416-38.
2. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical guideline107. National Institute for Health and Clinical Excellence. London UK: NICE2010. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>.
3. Lowe AS, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. Aust N Z Obstet Gynaecol 2009;49:242-6.
4. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure In Pregnancy. Am J obstet Gynecol 2000;183(1):S1-S22.
5. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med 2015;372:407-17.
6. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:369-77.
7. Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertens Pregnancy 2007;26:67-76.

8. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension In Pregnancy. Hypertension In pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension In Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension In Pregnancy. Hypertension In pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Chronic hypertension in pregnancy and superimposed preeclampsia* 2013;51-69.
10. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population- based study. *J Reprod Med* 2007;52:1046-51.
11. Portal da saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/CGI/lbd2012/matriz.htm>
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension In pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119(2 Pt 1):396-407.
13. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy In preterms Infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(6):595-609.
14. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome In preterm infants. A systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:1327-33.

# 72 Doença hipertensiva específica na gravidez

NELSON SASS

## Introdução

A hipertensão arterial (HA) intercorrente na gestação, independentemente de sua etiologia, acarreta expressiva elevação dos riscos maternos e perinatais, podendo limitar o desenvolvimento fetal, implicar altas taxas de prematuridade, além de riscos elevados de morte ou limitações orgânicas maternas definitivas.

No que diz respeito à doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), essa condição mantém-se responsável por enorme contingente de problemas maternos e perinatais no Brasil, e estima-se que, para cada morte materna, dez pacientes enfrentam condições extremamente graves caracterizando situações de *near miss*.<sup>1</sup>

Dessa forma, o entendimento dos aspectos atuais relativos à sua fisiopatologia e a adoção de rotinas assistenciais baseadas nas melhores evidências científicas são necessidades cruciais para a prevenção ou a redução do impacto desses problemas.

## Definições

Hipertensão arterial na gestação é definida pela pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg. Devem ser adotadas padronizações para reduzir os erros na medida da pressão arterial. A aferição propriamente dita deve ser precedida por período de repouso, realizada com a paciente sentada, aplicando o aparelho com manguito apropriado à circunferência do braço, que deve ser mantido elevado na altura do coração, levemente fletido e com a palma da mão voltada para cima. Aparelhos automáticos de punho ou dedo não são recomendados até que se obtenham dados de sua validação para uso clínico. A PAD será definida pelo quinto ruído de Korotkoff, correspondente ao desaparecimento da bulha.

Os manguitos de que habitualmente se dispõem (em torno de 12 a 13 cm de largura) são ideais para braços com circunferência de 27 a 34 cm. Em pacientes obesas, a aferição da circunferência do braço é importante para utilizar manguitos adequados ou utilizar tabelas de correção.<sup>2</sup>

A evolução do conhecimento dos processos fisiopatológicos envolvidos tem ampliado o leque de possibilidades de expressão clínica da doença. No entanto, a classificação recomendada pela National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), adotada pelas American College of Obstetricians and Gynecologists<sup>3</sup> parece ser ainda a mais simples e prática para ser adotada na prática clínica, incluindo quatro possibilidades:

1. Hipertensão gestacional: identificação de HA após a 20<sup>a</sup> semana, sem outro comprometimento clínico ou laboratorial, definida como “transitória” se há normalização após o parto.
2. Pré-eclâmpsia (PE): HA identificada após a 20<sup>a</sup> semana classicamente associada com proteinúria, que pode estar presente no máximo até a 12<sup>a</sup> semana do puerpério. A PE é reconhecida atualmente como um estado sindrômico complexo, sendo possível definir PE mesmo na ausência de

proteinúria, quando se verificam as condições clínicas e/ou laboratoriais ilustradas na Tabela 1.

TABELA 1 Critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia

Pressão arterial	PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg em duas ocasiões com pelo menos 4 horas de intervalo, após a 20ª semana de gestação em uma gestante com pressão arterial normal
e	
Proteinúria	≥ 300 mg em 24 horas (ou valor proporcional em caso de tempo menor de coleta) ou Razão proteína (mg/dL)/creatinina (mg/dL) ≥ 0,3 ou Fita reagente com 1+ ou mais
ou	Na ausência de proteinúria, ocorrência de HA associada a pelo menos um dos critérios seguintes:
Plaquetopenia	Contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm <sup>3</sup>
Insuficiência renal	Insuficiência renal progressiva (na ausência de outra doença renal) traduzida por creatinina plasmática maior que 1,1 mg/dL ou elevação igual ou maior que o dobro em relação ao basal
Insuficiência hepática	Comprometimento hepático traduzido por elevação de enzimas hepáticas (TGP ou TGO) duas vezes o padrão do laboratório
Edema pulmonar	
Distúrbios cerebrais ou visuais	

Fonte: adaptada de ACOG; Task Force, 2013.<sup>3</sup>  
TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; HA: hipertensão arterial;  
PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

3. Hipertensão arterial crônica (HAC): condição identificada antes da gestação ou definida antes da 20ª semana de gestação ou ainda que permaneça além da 12ª semana de puerpério.



#### 4. Pré-eclâmpsia superposta à HAC: identificação de PE em paciente portadora de HAC.

Na medida da expansão do conhecimento de sua fisiopatologia, é possível que apresente amplo espectro clínico, podendo apresentar-se apenas com quadros leves de hipertensão e edema ou evoluir para grave hipertensão, edema generalizado, proteinúria, coagulopatia, insuficiência hepática, convulsões (eclâmpsia) e coma.<sup>4</sup> Reserva-se o termo pré-eclâmpsia para a coexistência de hipertensão arterial e proteinúria. Os critérios adotados para a definição de PE estão ilustrados na Tabela 1.

Outro aspecto que merece destaque é a interpretação atual da proteinúria. Ainda que a presença de proteinúria seja fator importante para o diagnóstico de PE, sua presença deve ser interpretada como marcador de dano renal.<sup>5</sup> Também deve ser mencionado que métodos que oferecem maior agilidade na prática clínica, como a razão proteinúria/creatininúria, provavelmente ocuparão o lugar atual da proteinúria de 24 horas (Tabela 1).

Levando-se em conta que situações maternas graves estão muitas vezes associadas a atrasos ou perdas de oportunidades para a tomada de decisões efetivas, cumpre destacar critérios para a definição de PE grave (Tabela 2). Cabe ao clínico entender que PE é uma condição instável e imprevisível e é necessário tomar decisões em tempo oportuno.

### Dados epidemiológicos

A DHEG incide em cerca de 5% das gestantes normais, porém, com maior possibilidade de ocorrência em grupos com riscos específicos. Na medida da expansão do conhecimento de sua fisiopatologia, é possível que apresente amplo espectro clínico, podendo apresentar-se apenas com quadros leves de hipertensão e edema ou evoluir para grave hipertensão, edema generalizado, proteinúria,

TABELA 2 Critérios para definição de pré-eclâmpsia grave. Pelo menos um ou mais critérios

PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg em duas medidas com pelo menos 4 horas de Intervalo entre elas, aferidas com a paciente em repouso
Contagem de plaquetas menor que 100.000/mm <sup>3</sup>
Comprometimento hepático com elevação de enzimas hepáticas (TGP ou TGO) duas vezes maiores que o padrão, dor persistente no hipocôndrio direito e/ou epigástrico, excluídas outras causas
Insuficiência renal progressiva (na ausência de outra doença renal) traduzida por creatinina plasmática maior que 1,1 mg/dL ou elevação igual ou maior que o dobro em relação ao basal
Edema agudo do pulmão
Ocorrência de distúrbios visuais ou cerebrais

Fonte: adaptada de ACOG; Task Force, 2013.<sup>3</sup>

TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

coagulopatia, insuficiência hepática, convulsões (eclâmpsia) e coma. Reserva-se o termo pré-eclâmpsia para a coexistência de hipertensão arterial e proteinúria.

Informações recentes registram que os estados hipertensivos respondem aproximadamente por 25,0% dos casos de morte materna ocorridos no Brasil (Figura 1). Verificam-se diferenças marcantes entre as regiões brasileiras, sendo as regiões Norte e Nordeste aquelas com os piores resultados.

O principal foco de atenção para identificação e interceptação de formas graves de PE reside na assistência pré-natal competente e comprometida. Infelizmente não existem ainda métodos preditivos efetivos para aplicação clínica que possam oferecer acurácia suficiente para identificar gestantes com PE. Entretanto, informações epidemiológicas<sup>6</sup> poderiam alertar, no início do pré-natal, possível risco diferenciado que justificasse seguimento diferenciado. A Tabela 3 ilustra alguns aspectos clínicos com maior risco relativo para o desenvolvimento de DHEG.

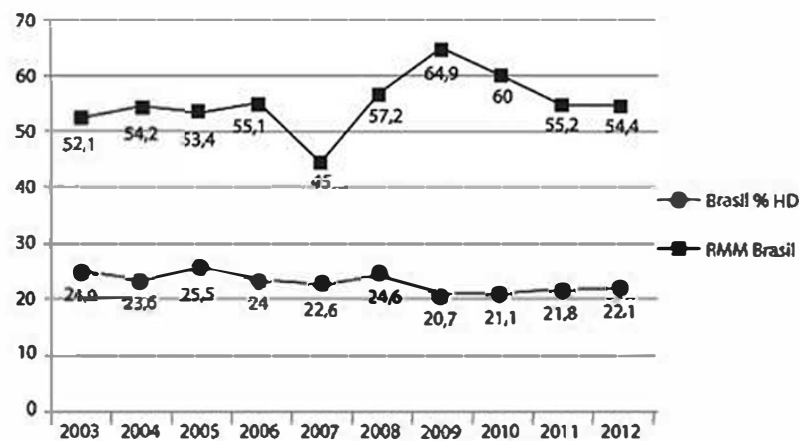


FIGURA 1 Razão de mortalidade materna (por 100.000 nascidos vivos) e proporção (%) de mortes maternas relacionadas às síndromes hipertensivas na gestação (CID O. 10 até O. 16). Brasil, 2003-2012.

TABELA 3 Riscos relativos estimados segundo a presença de características clínicas

Dados clínicos	Risco relativo	Variação
PAD > 80 a 89 na primeira consulta	1,38	1,01 a 1,87
Idade > 40 anos primípara	1,69	1,23a 2,29
Idade > 40 anos multípara	1,96	1,34 a 2,87
IMC > 35 kg/m² na primeira consulta	2,12	1,56 a 2,88
História familiar	2,90	1,70 a 4,93
Nuliparidade	2,91	1,28 a 6,61
Gestação múltipla	2,93	2,04 a 4,21
Diabete melito preexistente	3,56	2,54 a 4,99
História pregressa de PE	7,19	5,85 a 8,83
Síndrome de anticorpo antifosfolípide	9,72	4,34 a 21,75

Fonte: adaptada de Duckitt e Harrington, 2005.<sup>6</sup>

PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea; PE: pré-eclâmpsia.

### Causas (fundamentos fisiopatológicos)

A PE não tem causas bem estabelecidas, porém, a placentação inadequada e a falta de remodelação das arteríolas espiraladas estão associadas à sua origem, ainda que essas condições não sejam específicas, podendo ocorrer na restrição de crescimento fetal, sem a presença de pré-eclâmpsia.<sup>7</sup>

A quebra da tolerância imunológica materna ao trofoblasto desencadeia a ativação leucocitária e a produção de citocinas que tornam a decídua um ambiente inóspito ao desenvolvimento embrionário. As dificuldades para a placentação acarretam vários fenômenos, que poderiam ser resumidos em estresse ao sinciotrofoblasto, gerando uma série de respostas, incluindo ativação inflamatória, produção de espécies reativas de oxigênio e de vias metabólicas que incluem a aceleração de apoptose, necrose, problemas na síntese de proteínas e alterações na membrana celular.<sup>8</sup> O estresse oxidativo leva à produção placentária anormal de fatores antiangiogênicos, como o sFlt-1 (*soluble forms like tyrosin*) e a S-endoglin. Essas moléculas circulantes ligam-se com o VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e o PLGF (*placental growth factor*), impedindo que esses fatores angiogênicos se liguem aos receptores de membrana celular, acarretando disfunção endotelial universal e suas consequências: vasoconstrição e aumento da resistência periférica, alterações na permeabilidade capilar responsável pelo edema e ativação do sistema de coagulação.

Dessa forma, pacientes com PE convivem com uma situação de disfunção orgânica universal, e diversos órgãos manifestam suas limitações de forma específica. Os rins são alvos importantes da doença, desenvolvendo padrões anatomopatológicos (glomeruloendoteliose e esclerose focal) que acarretam proteinúria e redução do ritmo de filtração. Quanto ao comprometimento hepático, ocorre isquemia em intensidade variável, acarretando disfunção com elevação dos níveis de transaminases. O edema e/ou a hemorragia subcap-

sular focal ou confluyente distendem sua cápsula acarretando dor epigástrica ou em hipocôndrio direito, podendo evoluir para ruptura hepática com hemorragia maciça.

Verifica-se também a ativação do sistema de coagulação no qual seu principal marcador é a ativação e o consumo de plaquetas. A plaquetopenia (menos que  $100.000/\text{mm}^3$ ) guarda relação com a gravidade da doença e risco materno. Quanto à hemólise, a dosagem de desidrogenase láctica (DHL) plasmática pode ser um marcador de sua intensidade. O cérebro pode ser afetado por isquemia, agravado por edema difuso resultando em convulsão (eclâmpsia) ou acidentes vasculares. Pacientes que exibem quadros graves, particularmente eclâmpsia, devem receber cuidados diferenciados em face de insuficiência progressiva de múltiplos órgãos ao elevado risco de morte materna e fetal.

### **Quadro clínico**

A doença manifesta-se usualmente após 20 semanas de gestação, inicialmente com elevação da pressão arterial associada a edema resistente ao repouso, muitas vezes de instalação súbita. A detecção de proteinúria ou outros achados listados na Tabela 1 definem PE. Uma vez estabelecido o diagnóstico, em vista da imprevisibilidade e instabilidade do quadro clínico, a internação da paciente deve ser considerada, principalmente quando o diagnóstico ocorre antes de 34 semanas. Habitualmente, o processo pode evoluir para emergência hipertensiva, encefalopatia hipertensiva, convulsões, cegueira, coagulopatia, insuficiência hepática e coma.

O comprometimento renal pode acarretar síndrome nefrótica e eventual necrose tubular aguda. A dor epigástrica ou em hipocôndrio direito sinaliza o comprometimento hepático e são manifestações frequentes da síndrome HELLP (hemólise, comprometimento hepático e coagulopatia). Na Tabela 2, estão os parâmetros que sugerem PE grave.

### Diagnóstico e exames laboratoriais

O diagnóstico é fundamentalmente clínico e deve ser considerado diante de sinais ou sintomas suspeitos de PE. A elevação da pressão arterial e a instalação do edema são sinais clínicos frequentes, porém, o comprometimento orgânico universal exige a avaliação da intensidade desse comprometimento. Dessa forma, alguns exames visam a identificar comprometimento de áreas importantes, e apenas com a avaliação laboratorial é possível essa quantificação. Os exames elencados a seguir são, na maioria das vezes, suficientes para uma avaliação competente do estado materno:

- comprometimento renal: será avaliado pela perda proteica e função renal. Adotar os critérios ilustrados na Tabela 1;
- hemólise: é mais frequentemente identificada pela dosagem de DHL. Também pode ser diagnosticada por meio de esfregaço periférico com a presença de hemácias com formas anômalas (esquisócitos e equinócitos);
- comprometimento hepático: elevação de TGPe TGO (ver critérios na Tabela 1);
- ativação da coagulação: será avaliada pela contagem de plaquetas, sendo os valores de referência registrados na Tabela 1. Deve ser levado em conta que cerca de 10% das gestações normais têm plaquetas entre 100.000 e 150.000/mm<sup>3</sup>. Não há necessidade de realização de coagulograma para pacientes com contagem plaquetária superior a 50.000/mm<sup>3</sup>.

### Tratamento

Não existem formas efetivas de prevenção primária da doença. Apenas duas intervenções têm evidência consistente para aplicação prática: ácido acetil-salicílico na dose de 1,0 mg/kg ao dia (na prática, 60 a 100 mg/dia), com capacidade de redução de cerca de 10% do risco relativo de PE, e parto com menos de 34 semanas, não sendo possível afirmar se existem grupos nos quais essa proteção seria mais consistente.<sup>9</sup>

Outra intervenção recomendada é o uso de cálcio, sugerindo dose diária de 1,0 a 2,0 g, e os melhores resultados ocorrem em grupos que tinham baixa ingestão de cálcio.<sup>10</sup> Caso essa quantidade não seja garantida na dieta, recomenda-se prescrição de carbonato de cálcio nas doses de pelo menos 1,0 g ao dia. As melhores fontes dietéticas de cálcio são leite (1 litro de leite = 1 g de cálcio), queijo, iogurte natural, mingau de milho com leite, cereal matinal, verduras escuras (brócolis), frutos do mar (sardinha, manjuba, pescada) e castanhas (avelã, amêndoa, castanha-do-pará).

Se não existem métodos eficientes para a prevenção de PE, pode-se considerar que a prevenção secundária é representada pelo seguimento pré-natal cuidadoso, no qual fatores de risco sejam considerados e monitorados com cautela. Diferenciar as visitas em pacientes com alto risco na unidade básica de saúde, consultórios, ambulatorios dos hospitais, onde em intervalos semanais ou quinzenais entre 28 e 34 semanas a paciente tem seu peso e pressão arterial aferida, pode detectar a instalação precoce da doença e possibilitar a intervenção médica efetiva.

Qualquer proposta de tratamento deve sempre levar em conta dois elementos fundamentais: a idade gestacional e a gravidade do quadro clínico. Segundo esses critérios, foi delineada a seguir uma proposta de tratamento que pondera a idade gestacional e as condições clínicas e laboratoriais da paciente.

#### 1. Segundo a idade gestacional:

- 37 semanas ou mais: antecipação do parto, pela forma mais segura, sendo perfeitamente possível investir no parto vaginal. A via de parto preferencial é a natural, utilizando-se misoprostol 25 mcg, via vaginal, a cada 6 horas, e o preparo seriado do colo é adotado continuamente até 48 horas. Caso não ocorram mudanças cervicais, interrompe-se o procedimento por 24 horas, reiniciando-o a seguir. Se existe contraindicação ao uso do misoprostol, aplica-se sonda de Foley intracervical para seu

preparo prévio à indução por até 48 horas. Deve-se iniciar indução com ocitocina quando houver condições satisfatórias. Na assistência ao parto utiliza-se analgesia por bloqueio peridural ou raquiano.

- 34 a 37 semanas: impõe-se estratégia de seguimento próximo, avaliando riscos e benefícios da continuidade da gestação. Caso não seja possível a internação da paciente, devem ser programados retornos com intervalos individualizados. A paciente deve ter claro conhecimento de sinais e sintomas compatíveis com o agravamento clínico e ser orientada a procurar atendimento em situações de dúvida. Ao longo do seguimento, orientam-se as seguintes recomendações:
  - repouso em decúbito lateral esquerdo o maior tempo possível;
  - afastamento da atividade profissional, independentemente de sua natureza;
  - redução do excesso de sal (não há vantagens na dieta hipersódica);
  - controle diário da pressão arterial, se possível mais de uma vez ao dia;
  - controle diário de peso;
  - uso de hipotensores por via oral resulta em redução do risco de crises hipertensivas, porém não interfere na evolução da DHEG. Optando por sua utilização, existem várias alternativas possíveis, como a metildopa (0,75 a 2,0 g/dia, divididos em três ou quatro doses), hidroclortiazida (25 a 50 mg/dia), pindolol (5 a 30 mg/dia), nifedipino (10 a 40 mg/dia). Deve-se utilizar a opção para a qual o serviço detém melhor experiência;
  - avaliação laboratorial a cada 72 horas (proteinúria, transaminase glutâmico-pirúvica e plaquetas);
  - avaliação das condições fetais.



O tratamento obstétrico impõe-se diante do agravamento clínico e/ou laboratorial ou quando atingir 37 semanas.

- 34 semanas ou menos: de forma geral, quanto mais precoce a instalação clínica da DHEG, pior é sua condição clínica/laboratorial. Dessa forma, a conduta expectante justifica-se apenas para a aplicação do ciclo de corticosteroides visando à melhor capacitação fetal para o enfrentamento da prematuridade. Nesse seguimento, a internação hospitalar será mandatória, e as medidas de controle e seguimento são similares ao tópico anterior.
2. Segundo a condição clínica:
- A DHEG deve ser considerada como uma condição instável e imprevisível, ainda que existam algoritmos que possam estimar o risco de eventos adversos como o PIERS. Dessa forma, como princípio geral, a conduta será sempre norteada pelas condições maternas, importando resguardar os interesses maternos sempre. Situações clínicas estáveis permitem a adoção de conduta expectante; porém, quadros graves infelizmente convivem com retardamento de adoção de condutas efetivas, que poderiam interceptar o processo e reduzir os riscos maternos. Dessa forma, condições caracterizadas na Tabela 2 devem resultar em antecipação do parto, e a conduta expectante só se justificaria para a capacitação fetal.

#### Aplicação clínica do sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4$ )

A elevação aguda da pressão arterial (PAD igual ou maior que 110 mmHg) compromete de forma global a saúde materna em face do comprometimento de múltiplos órgãos, além do risco de ocorrência de eclâmpsia. O uso de  $\text{MgSO}_4$  deve ser administrado de forma liberal em todas as situações de quadros graves em que a ocorrência de eclâmpsia não pode ser descartada pelo juízo clínico da equipe.<sup>11</sup> Os esquemas terapêuticos estão na Tabela 4. O uso de  $\text{MgSO}_4$  resulta em melhor resultado terapêutico em relação aos diazepíni-

cos e à hidantofna, e não podem existir barreiras administrativas que limitem sua disponibilidade nos serviços de obstetrícia.<sup>12</sup> Não existem diferenças em relação à eficiência clínica dos esquemas de administração; porém, o método exclusivo endovenoso (EV) traz maior conforto para a paciente e menor risco de acidentes de punção, especialmente em pacientes com plaquetopenia. Caso exista a necessidade de remoção da paciente para melhor capacitação do atendimento, o esquema intramuscular (IM) deve ser preferencial.

TABELA 4 Esquemas terapêuticos (doses e vias de administração) do sulfato de magnésio

Esquema	Dose de ataque	Dose de manutenção
EV exclusivo (Zuspan)	4,0 g, EV, em 20 minutos	1,0 a 2,0 g, EV, a cada hora
EV + IM (Pritchard)	4,0 g, EV, em 20 minutos	5,0 g, IM, a cada 4 h
	+ 10,0 g, IM (5,0 g, em cada nádega)	

EV: endovenoso; IM: intramuscular.

O gluconato de cálcio (10 mL a 10%) é antídoto do  $MgSO_4$  e deve ser ministrado EV diante de sinais de desconforto respiratório. Nessas situações, a necessidade de assistência respiratória não está descartada.

Aplicação clínica de hipotensores de ação rápida

Após a instalação do esquema de manutenção do  $MgSO_4$ , caso a PAD se mantenha igual ou maior que 110 mmHg, devem ser adicionados hipotensores de ação rápida. As alternativas mais comumente utilizadas estão ilustradas na Tabela 5. A alternativa preferencial deve ser a hidralazina. O nifedipino pode resultar em hipotensão súbita, o que exige cautela especial ao longo de sua utilização. Em relação ao nitroprussiato de sódio (NPS), não existem estudos consistentes que possam correlacionar sua ação com a ocorrência de mortes fetais. Diante de edema agudo de pulmão ou instabilidade hemodi-

nâmica pelo *status* hipertensivo, o NPS deve ser a escolha visando ao controle materno mais adequado.

TABELA 5 Esquematerapêuticos (doses e vias de administração) de hipotensores de ação rápida		
Droga hipotensora	Dose de ataque	Dose de manutenção
Hidralazina	5,0 mg, EV, repetida a cada 30 min se necessário, até atingir PAD 90 a 100 mmHg (não ultrapassar dose de 20 mg)	A cada 6 h 5,0 mg, EV, a cada 30 min até PAD 90 a 100 mmHg
Nifedipina	5,0 mg, VO ou SL, repetida a cada 30 min até atingir PAD 90 a 100 mmHg	A cada 8 h 5,0 mg, VO ou SL a cada 30 min até PAD 90 a 100 mmHg
Nitroprussiato de sódio	0,25 mcg/kg/min, EV, contínuo até atingir PAD 90 a 100 mmHg	Gotejamento contínuo para PAD 90 a 100 mmHg

EV: endovenoso; PAD: pressão arterial diastólica; VO: via oral; SL: sublingual.

Visando à máxima eficácia das ações diante de casos graves, propõe-se a seguinte sistematização para a condução clínica (Tabela 6).

TABELA 6 Plano de ação para casos de pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia/emergências hipertensivas
Garantir suporte geral nas melhores condições possíveis*
Usar sulfato de magnésio sempre
Usar hipotensor de ação rápida, se necessário, e manter PAD < 110 mmHg
Assegurar infusão de cristaloides EV (1.500 a 2.000 mL/24 h) por acesso venoso periférico
Colher sangue e urina para avaliar se há Insuficiência funcional
Estabilizar o quadro clínico materno
Avallar as condições fetais
Avallar a possibilidade de corticosterolde antenatal
Avaliar a possibilidade de remoção em condições seguras
Realizar parto pela via mais segura

\* Sondagem vesical para controle de diurese, decúbito lateral esquerdo, oxigênio.  
EV: endovenoso; PAD: pressão arterial diastólica.

**Uma situação especial: síndrome HELLP**

A síndrome HELLP surge em aproximadamente 0,2 a 0,6% de todas as gestações e em cerca de 10% das pacientes com PE grave/eclâmpsia, caracterizada por alterações laboratoriais incluídas no acrônimo HELLP (H para *hemolysis*, EL para *elevated liver function* e LP para *low platelets*). Todas as mulheres com PE instalada podem apresentar o problema.

Seu diagnóstico pode ser difícil, pois há possibilidade de se apresentar com uma variedade de sinais e sintomas. Cerca de 90% das pacientes apresentaram mal-estar generalizado ou sintomas inespecíficos semelhantes a uma virose e dor em quadrante superior direito ou epigástrica. Em 20 a 40% das vezes, esses sintomas precedem as alterações laboratoriais em dias. Náuseas e vômitos estão presentes em 80% das vezes. A pressão arterial está elevada em 2/3 das pacientes, porém, em cerca de 20 a 30% dos casos não há hipertensão. A proteinúria pode estar ausente.

A evolução da síndrome HELLP pode levar a complicações maternas e perinatais graves (coagulação intravascular disseminada, descolamento prematuro da placenta, insuficiência renal aguda, edema agudo do pulmão, hematoma hepático e eclâmpsia). Assim sendo, da mesma forma que nos casos de PE grave, a conduta expectante só é justificada para a realização de corticoterapia quando abaixo de 34 semanas. Ainda assim, a decisão pelo tratamento conservador deve levar em conta a gravidade da doença e as condições maternas.

O tratamento é fundamentalmente sintomático, adotando-se as medidas pertinentes preconizadas na Tabela 6. Não há evidências consistentes até o momento para recomendar o uso de dexametasona (10 mg, EV, a cada 12 horas) para estabilização clínica e laboratorial. Levando-se em conta que a instalação de coagulopatia é complicação frequente nessas pacientes, a reserva de sangue e hemoderivados é essencial para reduzir os riscos maternos. Em especial, a utilização de plaquetas deve obedecer alguns critérios (Tabela 7).

TABELA 7 Recomendações para uso criterioso de plaquetas na síndrome HELLP

Indicação	Correção de deficiência plaquetária, em paciente com hemorragia em curso e com contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm <sup>3</sup>
Cálculo da dose	1 unidade de plaquetas para cada 10 kg de peso
Resposta esperada	1 unidade eleva 5.000 plaquetas em mulher com 70 kg
Doses necessárias	Repetir a cada 8 ou 12 h até controle da hemorragia
Contagem desejável para cesárea	Plaquetas acima de 50.000/mm <sup>3</sup>
Contagem desejável para parto vaginal	Plaquetas acima de 30.000/mm <sup>3</sup>

Em relação ao parto, os elementos de conduta são similares aos planos de ação discutidos anteriormente. Duas questões devem ser destacadas. A primeira diz respeito à realização de episiotomia: levando em conta os riscos de hematomas extensos, esse procedimento será de absoluta exceção. A segunda questão relaciona-se ao tipo de incisão na parede abdominal, e nos

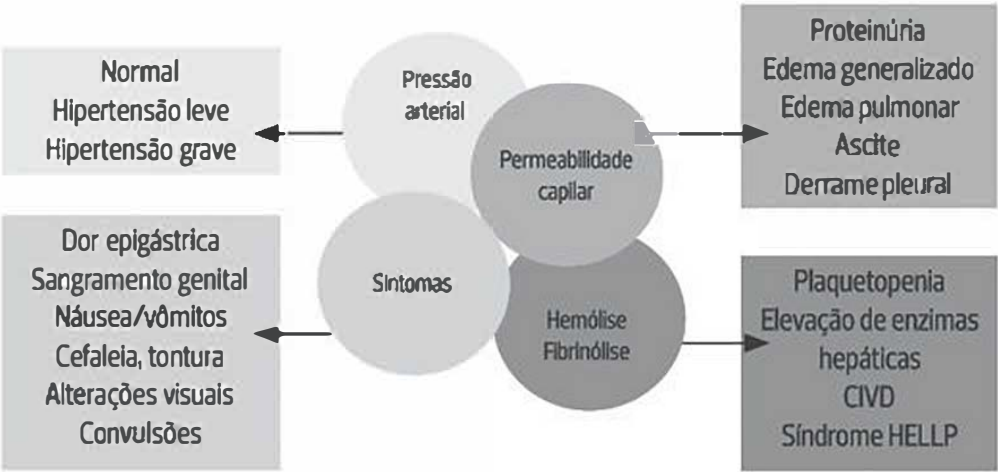


FIGURA 2 Combinação de aspectos clínicos e laboratoriais na expressão clínica da pré-eclâmpsia.

Fonte: adaptada de Sibai e Stella, 2009.<sup>4</sup>

CIVD: coagulação intravascular disseminada.

casos em que a incisão de Pfannenstiel for a opção, o descolamento da aponevrose e a manipulação dos músculos retoabdominais devem ser feitos com muita cautela. A possibilidade de colocação de drenos deve ser considerada.

### Considerações finais

A DHEG é uma condição associada com altos riscos maternos e perinatais. O avanço do conhecimento permite identificar em tempo oportuno populações com risco diferenciado e adotar medidas de prevenção. Medidas efetivas de monitoramento e tratamento são relativamente simples e de baixo custo, sem demandar alta tecnologia, dependendo do tirocínio clínico e de exames laboratoriais rotineiros. Considerar a possibilidade de PE no pré-natal, adotar medidas de prevenção e ter familiaridade com as alternativas terapêuticas são condições essenciais para reduzir os indicadores relativos à morbidade e à morte materna no Brasil.

### Referências bibliográficas

1. Zanette E, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML, Haddad SM, Sousa MH et al. Maternal near miss and death among women with severe hypertensive disorders: a Brazilian multicenter surveillance study. *Reproductive Health* 2014; 11:4.
2. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC. Error in blood pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet* 1982; 2(8288):33-6.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5):1122-31.
4. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:481.e1-7.
5. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Phipps FB, Côté AM et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the full PIERS model. *Lancet* 2011; 377: 219-27.

6. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565-71.
7. Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32(12):609-16.
8. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: Making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? *Placenta* 2014; 35(28):S20-5.
9. Askie LM, Duley L, Henderson-Smith DJ, Stewart LA, on behalf of the PARIS Collaborative Group. Anti-platelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369:1791-98.
10. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD001059.
11. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-90.
12. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. The WHO Reproductive Health Library. Geneva: WHO, 2011. 38p.

# 73 Síndrome HELLP

MÁRIO DIAS CORRÊA JÚNIOR

ALINE COSTA CALIXTO

## Introdução

A sigla HELLP refere-se a uma síndrome caracterizada por hemólise microangiopática, disfunção hepática e trombocitopenia. Em inglês, essa denominação relaciona-se às suas alterações laboratoriais: H – hemólise (*hemolysis*), EL – elevação de enzimas hepáticas (*elevated liver*) e LP – redução do número de plaquetas (*low platelet*).<sup>1</sup> Geralmente, representa uma forma grave de pré-eclâmpsia, quase sempre consequente a condutas conservadoras adotadas na pré-eclâmpsia grave.<sup>2</sup> Entretanto, a relação entre essas duas doenças permanece controversa. Cerca de 15 a 20% das pacientes com síndrome HELLP não apresentam hipertensão ou proteinúria, levando alguns especialistas a acreditarem que a síndrome seja uma doença separada da pré-eclâmpsia.<sup>3</sup>

Pode manifestar-se em qualquer momento da gravidez e no puerpério, contudo, à semelhança da pré-eclâmpsia, é rara antes da 20ª semana. Um terço dos casos acontece no pós-parto.<sup>2</sup>



Dados epidemiológicos

A síndrome HELLP apresenta incidência em torno de 0,5 a 0,9% nas gestações em geral e cerca de 10 a 20% nas mulheres com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia.<sup>4</sup>

No Brasil, essa incidência varia de 2 a 12% e é influenciada por idade, etnia, paridade, duração da pré-eclâmpsia ou presença de eclâmpsia.<sup>5,6</sup>

Mesmo com intervenção obstétrica oportuna e cuidados específicos no atendimento, a síndrome HELLP responsabiliza-se por taxas elevadas de mortalidade materna e perinatal. Relata-se mortalidade materna de até 24% e perinatal global de 7 a 20%.<sup>7</sup>

Definição e diagnóstico

O diagnóstico baseia-se no achado de determinadas alterações laboratoriais, próprias da síndrome, encontradas em gestantes, na maioria das vezes, com a sintomatologia da pré-eclâmpsia. A concentração sérica de bilirrubina total pode não entrar nos critérios diagnósticos de algumas referências relevantes, mas é considerada por Sibai, em publicações no American Journal of Gynecology Obstetrics.<sup>3</sup>

A Tabela 1 descreve os achados laboratoriais necessários para o diagnóstico.

TABELA 1 Critérios para o diagnóstico da síndrome HELLP

Hemólise
Esfregaço do sangue periférico anormal: equinócitos, esquizócitos
Bilirrubina total > 1,2 mg/dL

(continua)

TABELA 1 Critérios para o diagnóstico da síndrome HELLP (continuação)

Enzimas hepáticas elevadas (duas vezes o limite da normalidade)
Aspartato aminotransferase (AST) $\geq$ 70 U/L
Desidrogenase láctica (LDH) $\geq$ 600 U/L
Plaquetas – contagem baixa
Plaquetas $\leq$ 100.000/mm <sup>3</sup>

Pode-se, ainda, classificar a gravidade da síndrome HELLP considerando-se o grau de trombocitopenia. Martin et al. (1990) subdividem o número das plaquetas em três classes:<sup>8</sup>

- classe I: número de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>;
- classe II: número de plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm<sup>3</sup>;
- classe III: número de plaquetas superior a 100.000 e inferior a 150.000/mm<sup>3</sup>.

**Quadro clínico**

O quadro clínico é bem variado. O sintoma mais comum é a dor abdominal, especialmente no quadrante superior direito.<sup>9</sup> A sintomatologia pode sugerir também diversas enfermidades clínicas e cirúrgicas em órgãos abdominais. A maioria das pacientes queixa-se de mal-estar, fadiga, náuseas e vômitos. Sinais e sintomas menos comuns incluem: dor de cabeça, alterações visuais, icterícia, prurido e ascite.<sup>10</sup>

Hipertensão (pressão arterial  $\geq$  140 x 90 mmHg) e proteinúria estão presentes em cerca de 85% dos casos, mas é importante lembrar que uma ou ambas podem estar ausentes em mulheres com outra forma grave de síndrome HELLP.<sup>7</sup>

Como já pontuado, a síndrome HELLP surge na maioria das vezes durante a gravidez, entre 28 e 36 semanas de gestação, mas pode manifestar-se também no segundo trimestre ou no pós-parto. O parto não significa, obriga-

toriamente, cura da síndrome, uma vez que em 30% dos casos as pacientes apresentam manifestações da doença nos 2 primeiros dias de puerpério.<sup>8</sup> Em uma série de 437 mulheres que tiveram 442 gestações complicadas pela síndrome HELLP, 70% ocorreram antes do parto.<sup>9</sup> Destas, cerca de 80% foram diagnosticadas antes de 37 semanas de gestação, e menos de 3% desenvolveram a doença entre 17 e 20 semanas de gravidez. A doença manteve manifestação no puerpério em 30% dos casos, geralmente dentro das primeiras 48 horas, mas, ocasionalmente, até 7 dias após o parto. Apenas 20% das pacientes com HELLP no puerpério tinham comprovação de pré-eclâmpsia anteparto.

### **Fisiopatologia**

Na síndrome HELLP, a fisiopatologia não está inteiramente esclarecida. Como em outras microangiopatias, a principal alteração envolve a lesão endotelial. A ativação das plaquetas libera substâncias vasoconstritoras, incluindo a serotonina e o tromboxane A<sub>2</sub>. A agregação plaquetária causa mais lesões endoteliais, dificultando a produção de prostaciclina. Há obstrução dos sinusoides hepáticos, produzindo lesão hepatocelular e podendo causar hemorragia subcapsular e dor.<sup>11</sup>

Se for uma forma de evolução da pré-eclâmpsia grave, é provável que essa lesão endotelial origine-se a partir das alterações no mecanismo de placentação. Quando a placentação é bem-sucedida, as células do citotrofoblasto invadem a camada íntima das artérias espiraladas uterinas, em substituição das células endoteliais maternas, o que acarreta diminuição na resistência vascular do leito placentário e permite o adequado aporte sanguíneo para o bom desenvolvimento embrionário e fetal. Sabe-se que a lesão de endotélio pode ser consequência ou agravar-se pela invasão trofoblástica deficiente.<sup>12</sup> Como uma entidade independente, a fisiopatologia da síndrome HELLP é também atribuída a uma placentação anormal, semelhante à pré-eclâmpsia,

mas com maior inflamação hepática e maior ativação do sistema de coagulação comparado à pré-eclâmpsia.<sup>13</sup>

Em menos de 2% das pacientes com HELLP, a etiologia subjacente parece estar relacionada com deficiência fetal da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD), mas esse achado ainda não tem aplicabilidade clínica.<sup>14</sup>

### **Fatores de risco**

A história prévia de pré-eclâmpsia ou HELLP é fator de risco para a síndrome HELLP. Irmãs e filhas de mulheres com histórico de síndrome HELLP também têm maior risco de desenvolver a síndrome.<sup>15</sup> Uma diversidade de variantes genéticas associadas a um risco aumentado de síndrome HELLP foi relatada, mas não representa impacto no manejo clínico.<sup>13</sup>

Em contraste com a pré-eclâmpsia, a nuliparidade não é um fator de risco para a síndrome HELLP.<sup>16</sup> Metade ou mais das pacientes afetadas são múltiparas.

### **Diagnóstico diferencial**

Em função do quadro clínico associado à síndrome HELLP, o diagnóstico diferencial deve ser feito com: hepatite, colecistite, colelitíase, urolitíase, apendicite aguda, púrpura trombocitopênica trombótica, lúpus eritematoso sistêmico e esteatose hepática.<sup>17</sup>

### **Tratamento e conduta**

A conduta nas pacientes com síndrome HELLP é controversa. Várias são as medidas terapêuticas descritas para estabilizar esse quadro, sendo a interrupção da gestação a única medida eficaz para atingir a resolução dessa condição clínica.

A despeito de se afirmar que a conduta conservadora na síndrome HELLP pode ser benéfica, há grande risco para o binômio mãe-feto, quando se propõe a interrupção: edema pulmonar, descolamento prematuro de placenta, coagulação intravascular disseminada (CIVD), insuficiência renal aguda, asfixia neonatal e mortalidade materna e fetal.<sup>17</sup>

Nas gestações acima de 34 semanas, predomina a conduta resolutiva, ou seja, a interrupção imediata da gravidez. Nas gestações longe do termo, as opiniões divergem.

Com raras exceções, indica-se a interrupção imediata da gravidez, independentemente da idade gestacional. A decisão de retardar o parto para administrar-se a dose completa de corticosteroide para maturação pulmonar fetal deve ser individualizada.<sup>11</sup>

As pacientes com síndrome HELLP distante do termo devem ser encaminhadas para centros terciários. A prioridade é avaliar e estabilizar as condições maternas, além de avaliar as condições fetais.

A conduta conservadora na síndrome HELLP é difícil, cara e temerária. Prolonga-se por poucos dias a gestação, e os resultados perinatais são semelhantes aos obtidos na conduta resolutiva.<sup>18</sup>

A maioria dos autores não recomenda a conduta conservadora além das 48 horas de observação inicial, na qual se busca a estabilização da mãe e administração de corticoterapia para induzir a maturidade pulmonar fetal.<sup>2</sup>

Há um consenso entre os especialistas de que a interrupção da gestação deva ser imediata após a estabilização materna para qualquer um dos seguintes critérios:<sup>19</sup>

- gestações  $\geq$  34 semanas;
- estado fetal não tranquilizador (perfil biofísico, cardiotocografia ou Doppler fetal alterados);

- presença de doença grave materna: disfunção de múltiplos órgãos, CIVD, infarto do fígado ou hemorragia, edema pulmonar, insuficiência renal ou descolamento prematuro de placenta.

Precedendo a interrupção da gravidez, faz-se necessária a adoção de algumas medidas clínicas visando a melhorar as condições da gestante e reduzir os riscos de complicações:

- prevenção de convulsões: o risco de convulsões é semelhante ao que existe na pré-eclâmpsia grave. Por isso, logo após a internação da gestante, inicia-se a terapêutica anticonvulsivante. Nesse caso, a opção é o sulfato de magnésio, nos mesmos esquemas para a pré-eclâmpsia grave:<sup>20</sup>
  - dose de ataque: 4 g a 20% (8 mL de sulfato de magnésio a 50% em 12 mL de água destilada), EV, lentamente (10 min);
  - manutenção: infusão contínua de 2 g/hora (40 mL de sulfato de magnésio a 50% – 4 ampolas – em 460 mL de soro a 20 gotas por minuto – 50 mL/hora). Manter o sulfato de magnésio por até 24 horas após o parto;
- controle da pressão arterial: nas pacientes com crises hipertensivas, administram-se hipotensores.<sup>1</sup> Os mais usados são a hidralazina, o labetalol (não disponível no Brasil) e a nifedipina ou, nos casos mais graves, o nitroprussiato de sódio. Também segue os mesmos esquemas de pré-eclâmpsia:<sup>20</sup>
  - hidralazina: 5 mg, EV, lentamente (10 minutos), repetida a cada 20 minutos, até a pressão diastólica ser mantida entre 90 e 100 mmHg. Monitorar a pressão arterial e o batimento cardíaco fetal a cada 5 minutos. Cada ampola de 1 mL contém 20 mg de hidralazina (diluir 1 mL de hidralazina – 20 mg – em 19 mL de água

destilada. Cada 1 mL da solução contém 1 mg de hidralazina). Dose máxima: 20 mg;

- nifedipina: 10 mg, VO (não usar sublingual). Repetir a dose a cada 30 minutos, até a pressão diastólica ser mantida entre 90 e 100 mmHg;
- correção da plaquetopenia: quando for comprovado decréscimo acentuado no número de plaquetas, recomenda-se sua administração antes da interrupção da gravidez. Nos partos vaginais, os níveis de plaquetas devem estar acima de 20.000/mm<sup>3</sup>, e nas cesarianas, acima de 50.000/mm<sup>3</sup>. Com níveis mais baixos, devem-se administrar de 6 a 10 unidades de plaquetas antes do início da intervenção e, quando ocorrer sangramento aumentado, repete-se o esquema no final do parto;<sup>7</sup>
- administração de corticoterapia: nas gestações inferiores a 34 semanas, se as condições maternas permitirem, deve-se retardar a interrupção para a administração de corticosteroide, visando a induzir ou acelerar a maturação pulmonar fetal.

Com relação ao papel da dexametasona para o tratamento de HELLP, não se recomenda tratar a síndrome HELLP com esteroides. Estudos observacionais iniciais e pequenos ensaios randomizados sugeriram que o uso de glicocorticosteroides poderiam estar associados a rápida melhora clínica e laboratorial.<sup>21</sup> Esses resultados não foram comprovados por ensaios duplo-cegos subsequentes, maiores e bem desenhados, randomizados, controlados com placebo, avaliando o uso da dexametasona para melhorar os resultados maternos em pacientes com síndrome HELLP.<sup>22</sup>

Apesar desses resultados, alguns especialistas continuam a recomendar o uso de dexametasona em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 100.000 células/mcL com base em sua experiência clínica e em resultados

relativamente consistentes de estudos observacionais e pequenos ensaios randomizados.<sup>23</sup>

Com relação à via de parto, a síndrome HELLP, por si só, não exige indicação absoluta de cesariana. O parto vaginal é desejável para as mulheres em trabalho de parto ou com amniorrexe e apresentação cefálica, independentemente da idade gestacional. O trabalho de parto pode ser induzido em mulheres com colo favorável com pelo menos 30 a 32 semanas de gestação. A operação cesariana é realizada para as indicações obstétricas usuais. No entanto, recomenda-se a cesariana em gestações com menos de 30 a 32 semanas, na presença de colo do útero desfavorável para a indução, especialmente se houver sinais de comprometimento fetal (restrição de crescimento, oligoidrâmnio). Indução nesses casos, mesmo com o uso de agentes de amadurecimento cervical, como misoprostol, geralmente tem elevada taxa de insucesso e é muitas vezes prolongada, assim expondo mãe e feto a maior risco de complicações da síndrome HELLP grave.<sup>11</sup>

Magann e Martin Jr. (1999) relatam índice de cesariana de 68% em gestações entre 30 e 34 semanas; abaixo de 30 semanas, a taxa de cesariana atingiu 87%.<sup>11</sup>

### **Prognóstico**

Grave morbidade materna pode estar presente na apresentação inicial ou desenvolver-se pouco tempo depois. Isso inclui CIVD, descolamento prematuro de placenta, insuficiência renal aguda, edema pulmonar, hematoma hepático subcapsular ou intraparenquimatoso ou descolamento de retina. Sangramento relacionado à trombocitopenia é uma intercorrência incomum. Se sobreviver, a paciente não permanece com sequelas hepáticas ou renais.<sup>9</sup>

Como já mencionado, a síndrome HELLP responsabiliza-se por uma mortalidade materna de até 24% e perinatal global de 7 a 20%. Prematuridade,



restrição de crescimento intrauterino e descolamento prematuro de placenta são as principais causas de morte perinatal.<sup>11</sup>

Prognóstico neonatal está fortemente associado à idade gestacional no parto e ao peso ao nascer. Parâmetros laboratoriais maternos não preveem mortalidade fetal. Prematuridade é comum (70%, com 15% dos nascimentos antes de 27 semanas) e pode ser complicada por restrição de crescimento intrauterino e sequelas de descolamento prematuro da placenta.<sup>24</sup>

### **Prevenção**

Os dados que definem o risco de recorrência da síndrome HELLP são escassos dada a relativa baixa incidência da doença. O risco de HELLP recorrente é baixo (de 2 a 6%), mas o risco de pré-eclâmpsia na gravidez subsequente é elevado (> 20%) e ainda mais elevado (> 50%) entre as mulheres que apresentaram HELLP precoce, no segundo trimestre da gestação.<sup>25</sup>

Não há evidências científicas de que qualquer terapia impeça a recorrência de HELLP, mas os dados são limitados. Assume-se a realização da prevenção de pré-eclâmpsia, quando estiver associada à síndrome.

### **Considerações finais**

É importante sintetizar os aspectos mais relevantes com relação à síndrome HELLP.

Caracterizada por hemólise microangiopática, disfunção hepática e trombocitopenia, acomete menos de 1% das gestações em geral, mas entre 10 e 20% daquelas complicadas por pré-eclâmpsia.

A apresentação clínica mais comum é a dor abdominal, tornando as causas de abdome agudo diagnósticos diferenciais. Muitos pacientes também têm náuseas, vômitos e mal-estar, o que pode ser confundido com uma gastroenterite viral. Hipertensão e proteinúria estão presentes em cerca de 85%

dos casos. A maioria dos casos de HELLP é diagnosticada entre 28 e 36 semanas de gestação, mas os sintomas podem se manter até 7 dias após a resolução da gravidez.

Considera-se o diagnóstico de HELLP com a presença de todos os seguintes resultados laboratoriais em gestantes:

- anemia hemolítica microangiopática, com esquizócitos no esfregaço de sangue periférico;
- bilirrubina  $> 1,2$  mg/dL total;
- aspartato aminotransferase (AST)  $\geq 70$  U/L;
- desidrogenase láctica (LDH)  $\geq 600$  U/L;
- contagem de plaquetas  $< 100.000$  células/mcL.

Após o diagnóstico ser confirmado, os passos iniciais na gestação são estabilizar a mãe, avaliar a condição fetal e decidir o momento da interrupção da gravidez. Hipertensão grave é tratada com terapia anti-hipertensiva, e sulfato de magnésio é ministrado para evitar convulsões e para a neuroproteção de fetos entre 24 e 32 semanas de gestação.

Para gestações  $\geq 34$  semanas, recomenda-se a interrupção, a despeito da conduta expectante. Nessa população, os riscos potenciais de parto prematuro são compensados pelos riscos associados com a síndrome HELLP.

Para gestações com menos de 34 semanas, em que o estado materno e fetal são tranquilizadores, sugere-se corticoterapia para acelerar a maturidade pulmonar fetal. Complicações maternas graves são incomuns se realizado monitoramento cuidadoso materno e perinatal. No entanto, o resultado global não é melhorado com a conduta expectante.

Para gestações com menos de 30 a 32 semanas, com um colo uterino desfavorável à indução, sugere-se operação cesariana para evitar uma indução potencialmente longa.

O uso de corticosteroide para o tratamento da síndrome HELLP não é recomendado. A dexametasona não acelera a solução de alterações laboratoriais ou reduz o risco de complicações maternas.

O prognóstico para as mães com síndrome HELLP é geralmente bom, mas complicações graves, como descolamento prematuro de placenta, insuficiência renal aguda, hematoma hepático subcapsular, edema pulmonar e descolamento de retina podem ocorrer e, se bem manejados, não comprometem as funções orgânicas na mulher no longo prazo. Futuras gestações apresentam maior risco de HELLP ou pré-eclâmpsia.

### Referências bibliográficas

1. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998;280:559.
2. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:8-33.
3. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311.
4. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* 2014;2014:910751.
5. Silva JCG, Tiago DB, Oliveira DF. Síndrome HELLP: a importância da investigação laboratorial na pré-eclâmpsia. *Rev Ciênc Méd* 2012;11(1):61-5.
6. Peraçoli JC, Parpinelli MA. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(10):627-34.
7. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981.
8. Martin Jr JN, Blake PG, Lowry SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. How rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990;76(5 Pt 1):737-41.

9. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):1000-6.
10. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):924-8.
11. Magann EF, Martin Jr JN. Twelve steps to optimal management of help syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:532-50.
12. Aguiar RALP, Cabral ACV, Lana AMA. Associação entre a incisura diastólica das artérias uterinas e a histologia do leito placentário em grávidas com pré-eclâmpsia. *Rev Bras Gineco Obstet* 2001;23(7).
13. Abildgaard U, Helmdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;166:117.
14. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288(17):2163-6.
15. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, Pais G, Sigurdardóttir S, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2001;9(10):758-64.
16. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:460.
17. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:381-9.
18. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurlinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;123:618.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31.
20. Aguiar RALP et al. Protocolo de condutas. Maternidade Otto Cime. HC-UFMG, 2014.
21. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002076.

22. Katz L, de Amorim MM, Figuelroa JN, Pinto e Silva JL. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:283.e1.
23. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914.
24. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 1):221-5.
25. Sibai BM, Ramadan MK, Charl RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:125.

# 74 Eclâmpsia

ELIANE APARECIDA ALVES

MARCELO ZUGAIB

ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO

## Definição

É a forma convulsiva da doença hipertensiva específica da gravidez, representada pelo desenvolvimento de convulsões generalizadas em gestantes, com os sinais e sintomas da pré-eclâmpsia. É uma das mais graves complicações do ciclo gravídico-puerperal e responsável pela mortalidade materna em grandes centros mundiais, estimando-se que 5% das mulheres eclâmpicas evoluem para o óbito. A mortalidade perinatal oscila em torno de 30% relacionada principalmente à prematuridade.

Praticamente não mais ocorre em países desenvolvidos da Europa.

No município de São Paulo, 24,4% das mortes maternas registradas no período de 1998 a 2002 foram atribuídas às síndromes hipertensivas, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (1995), a eclâmpsia foi responsável por 13% da mortalidade materna no mundo.

Na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), encontrou-se uma incidência de 0,6% de eclâmpsia em 1.423 casos de síndromes hipertensivas no período de 2001 a 2004.

**Incidência**

Depende do estado socioeconômico da paciente e da qualidade do pré-natal oferecido à população.

**Etiologia**

A etiologia da pré-eclâmpsia ainda é desconhecida e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da convulsão são pouco esclarecidos, sendo apontados o edema cerebral, a isquemia, a hemorragia ou o vasoespasmio. Acredita-se que a autorregulação da circulação cerebral, mecanismo envolvido na manutenção do fluxo sanguíneo cerebral, durante as variações na pressão arterial, encontra-se alterada e que a convulsão seria decorrente do vasoespasmio da isquemia e das consequentes áreas da micro-hemorragia e micronecrose. Não há edema cerebral nesta doença.

**Fisiopatologia**

Pode ser caracterizada por insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas.

As pacientes exibem aumento da reatividade às substâncias vasoativas e apresentam deficiência na produção de prostaglandinas vasodilatadoras.

Muitos mecanismos patológicos têm sido apontados como possíveis fatores etiológicos da convulsão, entre eles, o edema cerebral, a isquemia, a hemorragia ou os vasoespasmios cerebrais transitórios. O edema cerebral poderia suceder a convulsão, principalmente nos casos de repetição das crises.

**Achados clínicos**

O diagnóstico da eclâmpsia requer o desenvolvimento de convulsões em uma paciente com hipertensão, edema generalizado e/ou proteinúria, após a 20ª semana de gestação ou nas 48 horas após o parto.

A evolução clínica do desenvolvimento da eclâmpsia é geralmente caracterizada por um processo gradual crônico, que se inicia com o ganho de peso, seguido por elevação da pressão arterial, presença de proteinúria e finalmente o desencadeamento das convulsões ou coma.

As crises convulsivas são geralmente precedidas dos seguintes sintomas: cefaleia, epigastralgia e/ou transtornos visuais como escotomas ou fosfenas. A presença dessa tríade sintomática em paciente com pré-eclâmpsia caracteriza a iminência de eclâmpsia.

Segundo alguns autores, o ataque eclâmtico pode ocorrer sem sinais ou sintomas premonitórios (iminência de eclâmpsia) em até 20% dos casos.

### **Achados laboratoriais**

A hemoconcentração e a redução do volume plasmático são encontradas na maioria dos casos.

### **Manifestações visuais**

Distúrbios visuais (escotomas, fotofobia, diplopia ou visão turva), que podem ser decorrentes de isquemia pelo vasoespasmo da artéria cerebral posterior ou edema na região occipital, são frequentes.

Cegueira cortical raramente pode ser encontrada.

O descolamento de retina parece ser pouco comum e, quando ocorre, frequentemente é bilateral, e as pacientes apresentam resolução completa do quadro, recuperando a visão normal em 2 semanas, apenas com o acompanhamento clínico.

### **Manifestações cerebrais**

Edema e/ou hemorragia são achados comuns, encontrados em autópsias de mulheres que faleceram por eclâmpsia.



Estudos do líquido cefalorraquidiano, realizados por Sibai et al.,<sup>1</sup> não evidenciaram alterações laboratoriais ou hemorragia.

Atualmente, a ressonância magnética pode ser utilizada para o estudo das alterações cerebrais, por apresentar menos riscos à gravidez. O edema focal (em região occipital) tem sido evidenciado nas pacientes que evoluíram com crises convulsivas eclâmpicas.

### **Classificação**

Pode-se classificar a eclâmpsia quanto à época do desenvolvimento da convulsão, em gestacional, intraparto e puerperal, e quanto à gravidade, em não complicada, complicada e descompensada.<sup>2</sup>

Em relação à época do aparecimento, a maioria dos trabalhos apontam a predominância da ocorrência no período pré-parto<sup>3,4</sup> e no terceiro trimestre da gestação. Raramente tem sido diagnosticada antes da 20ª semana de gestação.<sup>5,6</sup>

### **Classificação prognóstica da eclâmpsia**

#### **Eclâmpsia**

- Não complicada:
  - convulsão sem outras intercorrências.
- Complicada (acompanhada de uma ou mais das seguintes intercorrências):
  - coagulopatia clínica;
  - insuficiência respiratória;
  - insuficiência cardíaca;
  - icterícia;
  - insuficiência renal aguda;
  - pressão arterial diastólica  $\geq$  120 mmHg;
  - temperatura igual ou maior que 38°C.

- Descompensada (quando acompanhada de uma ou mais das seguintes intercorrências):
  - choque;
  - coma;
  - hemorragia cerebral;
  - necessidade de assistência ventilatória.

### **Diagnóstico diferencial**

Baseia-se em dados clínicos de anamnese, de exame físico e na caracterização do tipo de convulsão. O diagnóstico de eclâmpsia é evidente quando o episódio convulsivo ocorre em gestante pré-eclâmpsica, apresentando ou não as manifestações que caracterizam a iminência de eclâmpsia. Existem, porém, situações em que o diagnóstico apresenta dificuldades em função da ausência de informações e de achados de exame físico comuns a outras doenças. Deve-se estabelecer o diagnóstico diferencial com outros estados convulsivos ou comatosos, principalmente quando a convulsão ocorre mais que 48 horas após o parto, e nesses casos recomenda-se rigorosa avaliação neurológica para que sejam excluídas doenças cerebrais.

O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com:

- epilepsia (a crise epiléptica tipo "grande mal" apresenta quadro convulsivo semelhante ao da eclâmpsia);
- encefalopatia hipertensiva;
- histeria;
- tétano;
- tumor;
- abscesso e tromboflebite cerebrais.

Pacientes portadoras de hipertensão arterial grave, de etiologia essencial ou causada por doença renal, podem apresentar encefalopatia hipertensiva e até mesmo convulsão; nesses casos, o diagnóstico poderá ser firmado pela fundoscopia ocular.

As pacientes eclâmpicas exibirão, no exame de fundo de olho, alterações funcionais decorrentes do espasmo arteriolar, enquanto as hipertensas de longa duração poderão exibir alterações anatómicas como cruzamentos arteriovenosos (AV) patológicos, edema ou hemorragias.

### **Exames complementares**

- Hemograma completo (incluindo contagem de plaquetas);
- coagulograma;
- ureia;
- creatinina;
- sódio, potássio;
- ácido úrico;
- proteinúria de 24 horas;
- enzimas hepáticas;
- bilirrubinas totais e frações;
- perfil hemolítico (DHL);
- gasometria arterial;
- fundo de olho;
- ECG;
- tomografia computadorizada (diante da persistência do quadro convulsivo, apesar da terapêutica anticonvulsivante instituída).

A pesquisa para síndrome HELLP (contagem de plaquetas, bilirrubinas, enzimas hepáticas) deve ser realizada para todas as pacientes portadoras das

formas graves das síndromes hipertensivas na gestação, por sua concomitância nessas situações.

**Tratamento**

Existe pouca controvérsia no Brasil a respeito de qual anticonvulsivante usar no tratamento da eclâmpsia: o sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4$ ) é praticamente uma unanimidade. Usado adequadamente, trata e previne convulsões, mantendo o estado de consciência da paciente e não interferindo na função respiratória materna ou fetal.

No primeiro contato com a paciente eclâmpica, seja durante ou após uma crise convulsiva, a medida inicial é a manutenção da sua oxigenação. A transferência para um centro terciário de atendimento é mandatória. É contraindicado o uso de benzodiazepínicos, pois a convulsão é autolimitada, sendo primordiais a manutenção da oxigenação e a proteção da língua como medidas iniciais. Em seguida, administra-se  $\text{MgSO}_4$  como medida te-

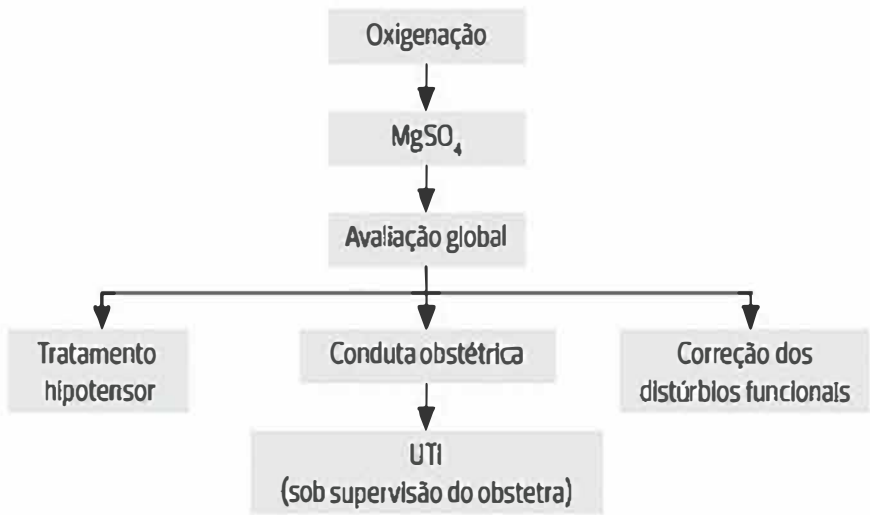


FIGURA 1 Sequência de manobras terapêuticas na eclâmpsia.

rapêutica anticonvulsivante. Após avaliação geral, procede-se ao tratamento anti-hipertensivo quando necessário.

Na avaliação global inicial, prioriza-se a manutenção das vias respiratórias, como descrita a seguir, depois a sondagem vesical de demora e a sondagem nasogástrica para as pacientes inconscientes, imediatamente após a instituição da terapêutica anticonvulsivante ( $\text{MgSO}_4$ ).

#### Manutenção da função respiratória

- Posição semissentada;
- proteção da língua;
- nebulização com  $\text{O}_2$ ;
- assistência ventilatória, quando necessária.

#### Sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) – Esquema de Pritchard

Este esquema tem sido utilizado com segurança e demonstrado eficácia desde 1984 na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

- a. Dose de ataque:
  - $\text{MgSO}_4$  (20%), 20 mL, EV lento (mínimo em 3 minutos);
  - $\text{MgSO}_4$  (50%), 20 mL, IM profundo (10 mL em cada nádega).
- b. Manutenção:
  - $\text{MgSO}_4$  (50%), 10 mL (5 g), IM profundo, a cada 4 horas, por 24 horas após o parto.
- c. Cuidados na administração do  $\text{MgSO}_4$ :
  - pesquisa do reflexo patelar;
  - avaliação da frequência respiratória;
  - diurese  $> 25 \text{ mL/h}$  ou 100 mL nas últimas 4 horas.

A abolição dos reflexos patelares ou a frequência respiratória menor ou igual a 14 irpm ou a diurese menor que 25 mL/h contraindicam a dose subsequente do  $\text{MgSO}_4$  até que esses critérios se restabeleçam.

**d. Antídoto:**

- gluconato de cálcio 10%, 10 mL a 10%, EV lentamente.

Se houver recorrência das convulsões após 20 minutos da dose de ataque, complementar o tratamento ministrando mais 2 g, EV a 20% lentamente.

**Sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) – Esquema de Sibai**

Este esquema será utilizado diante de quadro clínico sugestivo de coagulopatia e/ou contagem de plaquetas abaixo de 50.000/ $\text{mm}^3$ .

$\text{MgSO}_4$  20%, 6 g, EV lentamente, seguido de infusão contínua de 2 g, a 20%/h, por 24 horas após o parto ou 24 horas após a dose de ataque, nos casos em que se optar por conduta conservadora.

Na persistência de convulsões, deve-se considerar o esquema ineficaz, ou, nos casos confirmados de hemorragia intracraniana, deve-se iniciar o tratamento com fenilidantoína.

**Esquema de hidantalização:**

- fenitoína, 250 mg, 1 ampola diluída em soro fisiológico 250 mL: correr em 10 minutos;
- repetir o esquema a cada 30 minutos até completar 750 mg;
- manutenção: 100 mg, EV, a cada 8 horas, enquanto se mantiver a venóclise;
- após: 100 mg, VO, a cada 8 horas, até a alta hospitalar.

A literatura relata que aproximadamente 10% dos casos tratados com  $\text{MgSO}_4$  apresentam repetição dos surtos convulsivos. Na experiência da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, essa refratariedade encontra-se em torno de 2%.

Diante da refratariedade, até certo ponto rara ao  $\text{MgSO}_4$ , impõe-se a investigação dos outros diagnósticos diferenciais que possam estar envolvidos na recorrência das convulsões.

### **Tratamento hipotensor**

Hidralazina, 5 mg, EV, a cada 15 minutos, até o controle da pressão arterial (redução da pressão diastólica em níveis 20 a 30% abaixo das verificadas inicialmente). Dose máxima: 30 mg a cada 24 horas.

### **Tratamento do edema cerebral pós-convulsivo**

Em casos de convulsões repetidas ou comprovação de hemorragia ou edema cerebral: dexametasona, 20 mg, EV de ataque, e 4 mg, EV, a cada 6 horas, até recuperação neurológica e posterior retirada gradual.

### **Avaliação fetal**

- Avaliação da vitalidade fetal;
- cálculo da idade gestacional (IG) e peso fetal.

### **Tratamento obstétrico**

Aceita-se que um ponto fundamental no tratamento da eclâmpsia é a interrupção da gestação. A extração do feto e da placenta promove a retirada do fator causal e a involução dos efeitos fisiopatológicos envolvidos no desencadeamento das crises convulsivas. A interrupção da gestação, porém, não deve ser intempestiva sem a prévia estabilização clínica da paciente.

Excepcionalmente, diante de fetos vivos e inviáveis, nas formas não complicadas da eclâmpsia, podem-se adotar medidas expectantes, as quais são denominadas eclâmpsia intercorrente.

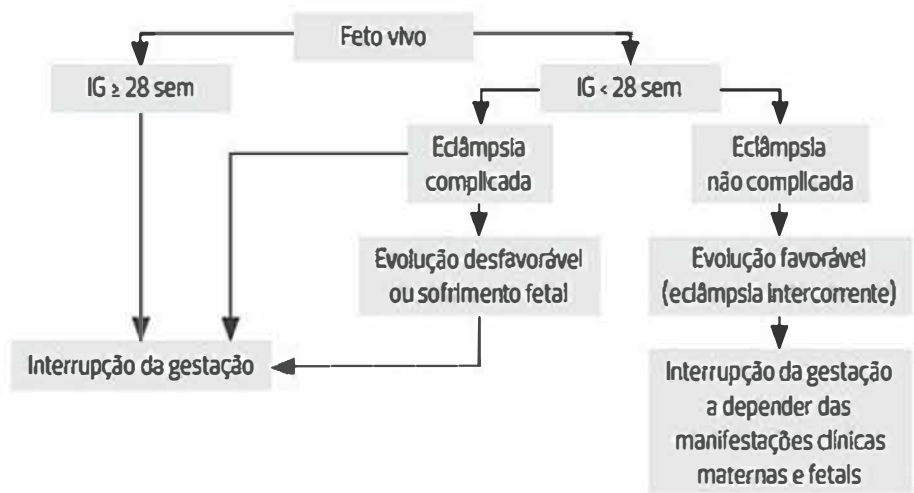


FIGURA 2 Tratamento obstétrico na gestante com feto vivo.

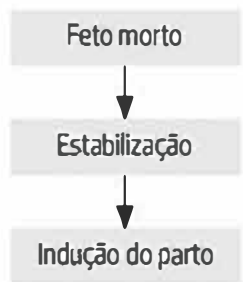


FIGURA 3 Tratamento obstétrico na gestante com feto morto.

A paciente deve permanecer internada, em hospital com atendimento de nível terciário e, diante de qualquer sinal de agravamento clínico (evolução para as formas complicadas, síndrome HELLP ou iminência de eclâmpsia) ou acometimento fetal, torna-se impositiva a interrupção da gestação.

### Prognóstico materno remoto

Ocorrido o parto, a recuperação da paciente é rápida. Geralmente, em alguns dias, desaparecem a hipertensão, o edema e a proteinúria.



Em poucos casos, o retorno à normalidade pode estender-se por até 3 meses e, nesses casos, deve-se estar atento à possibilidade de tratar-se de casos de hipertensão arterial crônica ou nefropatia de base com eclâmpsia superajuntada.

Segundo dados de literatura, a recorrência de eclâmpsia encontra-se em torno de 10%, e de hipertensão arterial chegando a 33%.

### Conclusões

O acompanhamento pré-natal é indispensável na detecção precoce da doença hipertensiva específica da gestação.

É fundamental o encaminhamento dos casos graves para atendimento em serviços terciários.

A instituição da terapêutica anticonvulsivante com  $MgSO_4$  deve ser feita assim que a paciente apresentar os sinais clínicos da iminência de eclâmpsia ou se já estiver desenvolvendo quadro convulsivo, pois a evolução desfavorável está associada ao tempo decorrido entre o episódio e o atendimento médico prestado.

A eclâmpsia ainda é causa de morte no Brasil e em outros centros mundiais.

### Referências bibliográficas

1. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pré-eclâmpsia. *Lancet* 2005; 365:785-99.
2. Barros ACS, Zugaib M, Kahhale S, Neme B. Classificação clínica prognóstica da eclâmpsia. *Femina* 1986; 14(1):27-8.
3. Zugaib M, Kahhale S. Conceito, classificação e incidência das síndromes hipertensivas na gestação. *Gin Obst Bras* 1985; 8(4):239.
4. Sibai BM. Eclâmpsia. VI Maternal-perinatal outcome in 254 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(3):1049-54.
5. Sibai BM, Schneider JM, Morrison JC, Lipshitz J, Anderson GD, Shier RW et al. The late postpartum eclâmpsia controversy. *Obstet Gynecol* 1980; 55(1):74-8.
6. Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclâmpsia II. Clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1982; 59(2):153-7.

### Leitura suplementar

1. Alves EA, Zugalb M. Eclâmpsia. In: Bittar RE, Zugalb M. Protocolos da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 4.ed. Rio de Janeiro: Ateneu, 2007.
2. Barros ACSO, Kahhale S, Bittar RE, Carrara W, Cardoso MA, Zugalb M. Orientação terapêutica global da eclâmpsia, resultados da aplicação de um protocolo de tratamento padronizado. Rev Bras Ginecol Obstet 1991; 2(2):73-8.
3. Barros ACSO, Kahhale S, Zugalb M. Aspectos práticos do tratamento da eclâmpsia. Rev Bras Ginecol Obstet 1991; 2(2):91-6.
4. Bittar RE, Pereira PP, Liao AW, Fittipaldi FS. Doença hipertensiva específica da gestação. In: Zugalb M (ed.). Obstetrícia. 2.ed. Barueri: Manole, 2012. p.881-90.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22.ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1997.
6. Kahhale S, Zugalb M. Síndromes hipertensivas na gravidez. São Paulo: Atheneu, 1995.
7. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999; 318:1332.
8. Pritchard JA. Management of severe preeclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 1978; 2:83.
9. Pritchard JA. The use of magnesium sulfate in preeclampsia. J Reprod Med 1979; 23:107.
10. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:957.
11. Zugalb M, Barros ACSO, Kahhale S, Neme B. Eclâmpsia: conduta assistencial. Gine Obst Bras 1984; 7(2):157-68.

# 75 Descolamento prematuro da placenta

MARIA RITA DE FIGUEIREDO LEMOS BORTOLOTTTO

## **Introdução e definição**

O descolamento prematuro da placenta (DPP) é definido como a separação parcial ou completa da placenta normalmente inserida antes da expulsão do conceito, após a 20ª semana de gestação.<sup>1,2</sup> É uma das principais causas de hemorragia da segunda metade da gravidez, sendo responsável por altos índices de morbiletalidade materna e perinatal. As complicações maternas estão relacionadas à hemorragia, com alta taxa de partos operatórios, coagulação intravascular disseminada, necessidade de hemotransfusão, histerectomia de emergência, insuficiência renal e óbito; as perinatais são prematuridade, anoxia, sequelas neurológicas e óbito perinatal.<sup>3</sup> A extensão do comprometimento materno e perinatal depende dos fatores desencadeantes, da idade gestacional, da extensão do descolamento e da assistência prestada ao binômio materno-fetal.<sup>3,4</sup> A mortalidade perinatal observada no DPP está ao redor de 12%, variando de 7 a 35%.<sup>3,4</sup>

O DPP ocorre em 0,4 a 1% das gestações.<sup>4,5</sup> Essa incidência vem aumentando progressivamente nas últimas décadas, com a maior frequência de gestação em idade materna avançada, maior prevalência de gestantes com hipertensão arterial e outros fatores de risco. Entretanto, alguns autores relatam redução da incidência em países desenvolvidos, que estaria relacionada à redução do tabagismo na gravidez em alguns países.<sup>2</sup>

### **Descrição e fatores de risco**

A separação da placenta é causada pela ruptura dos vasos maternos da decídua basal e, menos frequentemente, a partir das veias fetoplacentárias. O sangramento forma uma camada que separa a decídua do útero, inicialmente de forma parcial e limitada, podendo evoluir até a separação completa do leito placentário. O comprometimento fetal advém da perda da função de troca de gases e nutrientes e é proporcional à extensão da área da placenta descolada. A ocorrência de óbitos fetais está associada ao descolamento superior a 50% da área placentária. A morbidade materna está aumentada nos casos que culminam com óbito fetal.<sup>5</sup>

O sangue coletado entre o útero e a placenta pode descolar as membranas ao longo da cavidade uterina e exteriorizar-se, com graus variáveis de sangramento genital ou, menos frequentemente, ocorrer hemorragia oculta, quando o sangue fica acumulado entre a placenta descolada e o útero (hematoma retroplacentário). Nesses casos, o sangue pode infiltrar o miométrio e chegar até a serosa do órgão ("útero de Couvelaire").

O descolamento placentário pode ser decorrente de um evento único (como no trauma) ou de uma sequência de eventos, como em situações de inflamação, alterações vasculares e placentação inadequada, que culminam com a separação da placenta de seu leito. O descolamento decorrente de evento agudo pode ser ocasionado por trauma, descompressão uterina

abrupta e uso de substâncias tóxicas, em especial a cocaína.<sup>4</sup> A inflamação associada à rotura prematura das membranas ovulares pré-termo também aumenta o risco de DPP.<sup>6</sup> No caso de DPP associado a acidentes de veículos, ele pode ocorrer mesmo sem trauma abdominal direto, estando relacionado ao efeito de aceleração-desaceleração rápida do útero, com distensão do miométrio sem distensão placentária concomitante.<sup>7</sup> Anormalidades uterinas (malformações, leiomiomatose) também estão associadas a risco aumentado de DPP, por instabilidade do leito placentário presente nessas situações. A descompressão uterina brusca observada após rotura das membranas, no polidrânnio ou após a expulsão do primeiro gemelar nas gestações múltiplas, também pode desencadear o DPP.

A frequente associação com as situações de insuficiência placentária crônica sugere a hipótese de processo fisiopatológico vascular envolvido na gênese do DPP.<sup>1</sup> Os vasos placentários anormais encontrados na invasão trofoblástica inadequada (nas gestações com pré-eclâmpsia e restrição de crescimento por insuficiência placentária) estão predispostos à isquemia, com áreas de infarto, à inflamação e a rupturas vasculares, levando ao sangramento.<sup>4</sup> O tabagismo, da mesma forma, causaria vasoconstrição, necrose e lesão vascular. A maior prevalência em gestantes com hipertensão arterial (cinco vezes mais frequente que na população normal) está também relacionada a alterações vasculares do leito placentário. Gestação em idade materna avançada e multiparidade também estão entre os fatores de risco para o DPP, e a gênese nesses casos está associada às anomalias vasculares uterinas, bem como à maior frequência de hipertensão arterial nessa faixa etária.

As trombofilias adquiridas (síndrome antifosfolípide, hiper-homocisteinemia) e hereditárias (mutações do fator V de Leiden ou da protrombina, deficiência de antitrombina, deficiência das proteínas S ou C, ou ainda hiper-homocisteinemia, que também pode ser hereditária) foram relacionadas à

ocorrência de DPP, com aumento de risco de 1,5 a 12 vezes o observado na população geral,<sup>1,8,9</sup> embora alguns estudos não confirmem essa associação.<sup>4</sup> O mecanismo aventado seria a maior prevalência de lesões vasculares placentárias observadas nessas situações.

Os fatores de risco mais frequentes para o DPP estão listados na Tabela 1.

**TABELA 1** Principais fatores de risco envolvidos no DPP

Antecedente de descolamento prematuro de placenta
Síndromes hipertensivas da gravidez/edâmpsia
Tabagismo/uso de drogas ilícitas (em especial a cocaína)
Gestação múltipla/polidrâmnio (descompressão uterina brusca)
Idade materna avançada/multiparidade
Rotura prematura das membranas ovulares
Corioamnionite
Trombofilias adquiridas e hereditárias
Anomalias uterinas/fetomieloma
Trauma

DPP: descolamento prematuro da placenta.

**Fisiopatologia**

O sangramento leva à liberação de tromboplastina pelas células decíduais, com a geração de trombina. Paralelamente, a hipoxemia decidual induz a produção de fator de crescimento endotelial (VEGF), que age diretamente nas células endoteliais produzindo expressão do fator tecidual, o que gera mais trombina. A trombina tem potente ação uterotônica, levando a contrações e hipertonia, e também aumenta a expressão das citocinas inflamatórias, com lesão tissular e degradação da matriz extracelular, instalando-se

um ciclo vicioso, com geração de inflamação ainda maior. A contratilidade uterina também é exacerbada pela redução dos receptores de progesterona nas células decíduais lesadas. A liberação maciça de tromboplastina leva à entrada de grandes quantidades de trombina na circulação materna, sem contraposição suficiente dos mecanismos compensatórios, instalando-se diástase hemorrágica e coagulação intravascular disseminada.

O estado de choque hipovolêmico leva à baixa perfusão renal de rápida instalação e à necrose tubular aguda, com insuficiência renal; a persistência do distúrbio hemodinâmico não corrigido leva à resposta inflamatória sistêmica, com disfunção respiratória, posterior falência de múltiplos órgãos e óbito. A melhora na assistência materna reduz as taxas de óbito e complicações graves.

### **Repercussões perinatais**

Enquanto a repercussão materna do DPP é decorrente do sangramento, a repercussão perinatal depende da idade gestacional, do estado funcional da placenta prévio ao descolamento e da intensidade do sangramento. A mortalidade perinatal no DPP, mesmo em gestações de termo, foi 25 vezes maior; o risco de parto prematuro, a restrição de crescimento fetal e o óbito fetal são de duas a nove vezes maiores que em gestações sem DPP. No longo prazo, observa-se prevalência maior de dano neurológico nos conceitos sobreviventes.

### **Quadro clínico e diagnóstico**

A apresentação clínica mais frequente é o sangramento genital (em geral de início abrupto), acompanhado de dor abdominal súbita e intensa, dores nas costas, contrações uterinas com taquissístolia, hipertonia e dor à palpação do útero. O sangramento vaginal está presente em 58 a 75% dos casos,<sup>14,5</sup> e

sua intensidade não corresponde à extensão do descolamento placentário. A presença dos sinais clássicos de DPP (dor, taquissistolia e hipertonia) sem sangramento vaginal pode associar-se à hemorragia oculta intensa. Nesses casos, pode ser observado aumento progressivo da altura uterina. A infiltração miometrial (útero de Couvelaire, apoplexia uterina) é um achado operatório, com frequente indicação de histerectomia.

O exame físico geral revela descoramento de mucosas, hipotensão, estado de pré-choque e, nos casos mais graves, choque hipovolêmico e sinais clínicos de coagulação intravascular disseminada. No início do quadro, a paciente pode apresentar-se com frequência cardíaca normal, o que mascara a intensidade do sangramento ("pulso paradoxal de Boero"). Nas pacientes hipertensas, pode ser observada a convergência tensional (níveis próximos de pressão sistólica e diastólica). A paciente assume preferência pelo decúbito lateral, tendendo a deitar-se sobre o lado da inserção placentária. O exame obstétrico pode revelar sangramento vaginal, dor à palpação uterina, taquissistolia, hipertonia e aumento do volume uterino; a ausculta fetal pode ser difícil ou ausente. O toque vaginal pode revelar tensão da bolsa (se colo pérvio).<sup>10</sup> O trabalho de parto tende a ser taquitócico.

A cardiotocografia revela alterações na contratilidade uterina (contrações de alta frequência e baixa amplitude, taquissistolia com ou sem relaxamento), e são observadas alterações variáveis da frequência cardíaca fetal (desdetaquicardia ou bradicardia persistentes, desacelerações tardias ou padrão sinusoidal).

A ultrassonografia pode ajudar a confirmação ou a exclusão do DPP nas placentas anteriores; nas placentas posteriores, o método tem utilidade muito limitada. Podem ser observadas: presença de coleção sanguínea entre a placenta e o miométrio (hematoma retroplacentário), coleção subcoriônica, aumento da espessura placentária, presença de debrís no líquido amniótico



e de coágulos no estômago fetal. O hematoma retroplacentário tem aparência variável, podendo ser hipo, iso ou hiperecogênico, ou ainda complexo. A ultrassonografia ainda é útil para a diferenciação das outras causas de sangramento (placenta prévia) e para a determinação da vitalidade fetal e da idade gestacional, fundamentais para decisões terapêuticas.

O diagnóstico do DPP é essencialmente clínico, e não é raro que a demora na obtenção do diagnóstico ultrassonográfico possa diminuir as chances de salvar a vida do conceito.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as outras causas de sangramento do terceiro trimestre da gravidez, em especial com placenta prévia e rotura uterina. O sangramento da placenta prévia costuma ser insidioso, repetitivo e habitualmente não é acompanhado de dores abdominais intensas. A ultrassonografia é útil na determinação do diagnóstico da implantação placentária. A rotura uterina ocorre habitualmente durante o trabalho de parto, sendo mais frequente em pacientes com cesárea anterior. A palpação revela útero pequeno, desviado para o lado, com um tumor na vizinhança (feto), e habitualmente não se palpa a apresentação ao exame vaginal. O exame ultrassonográfico mostra o feto fora da cavidade uterina.

### **Avaliação laboratorial**

Os exames laboratoriais serão úteis na avaliação das perdas sanguíneas, do estado da coagulação e da função renal. A avaliação seriada dos índices hematimétricos é necessária, pois os níveis podem estar normais no início do quadro, piorando ao longo do tempo. A determinação de ureia, creatinina e potássio auxiliará na avaliação da função renal. Na suspeita de coagulação intravascular disseminada, o coagulograma, o fibrinogênio e os produtos de degradação da fibrina (PDF) devem ser analisados. São indicativos de coagulopatia de consumo:<sup>1,11,12</sup>

- a presença de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e o tempo de protrombina/INR elevado;
- plaquetas abaixo de  $100.000/\text{mm}^3$ ;
- fibrinogênio (abaixo de  $200 \text{ mg/dL}$  tem valor preditivo positivo de 100% para hemorragia grave e abaixo de  $100 \text{ mg/dL}$  é indicativo de coagulação intravascular disseminada);
- PDF abaixo de  $20 \text{ mcg/mL}$ .

Observação: em situações de indisponibilidade ou de demora de exames, a coagulação pode ser avaliada pela seguinte prova: devem-se colocar 5 mL de sangue da paciente em um tubo seco e observar. Se não houver a formação de coágulo em 5 a 10 minutos, ou se o coágulo se formar e sofrer dissolução em 30 minutos, o teste mostra coagulopatia (corresponde a fibrinogênio abaixo de  $150 \text{ mg/dL}$ ).<sup>11</sup>

Na coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais, devem-se sempre colher amostras para a determinação de tipagem sanguínea e para as provas cruzadas na administração de hemoconcentrados.

## Conduta

Na suspeita de DPP, a paciente precisa ser hospitalizada e as condutas clínica e obstétrica devem ser conduzidas de maneira rápida e simultaneamente. Enquanto se avaliam o exame obstétrico e a condição fetal, medidas gerais de suporte devem ser tomadas:

- avaliação do estado hemodinâmico materno: monitoração da pressão arterial e da frequência cardíaca. Recomenda-se sondagem vesical de demora para avaliação do débito urinário; a diurese deve ser superior a  $30 \text{ mL/hora}$ . Aconselha-se observação de múltiplos parâmetros, pois, em casos de doença hipertensiva específica da gravidez, a hipovolemia pode estar mascarada.<sup>1,10,12</sup>

- cateterização venosa: são recomendados dois acessos venosos periféricos calibrosos e, nos casos mais graves, acesso venoso central;
- coleta dos exames laboratoriais para a avaliação do sangramento, da coagulação e da função renal. Os exames devem ser repetidos para reavaliação ao longo da assistência;
- reposição da volemia: deve ser iniciada com cristaloides enquanto se faz a estimativa da perda sanguínea e são aguardados os resultados dos exames laboratoriais e hemocomponentes. Em caso de hipovolemia grave ou choque hipovolêmico, a reposição hematológica deve ser iniciada rapidamente. O objetivo é manter o hematócrito  $> 30\%$  e a diurese  $> 30$  mL/hora;
- administração de oxigênio úmido em cateter nasal ou máscara aberta (5 mL/min);
- manejo da coagulopatia: o diagnóstico da coagulação intravascular disseminada pode ser feito clinicamente por meio da observação de sangramento persistente em locais de punção venosa, feridas operatórias e mucosas. Também pode ocorrer sangramento vaginal profuso com útero contraído e choque (desproporcional à perda sanguínea observada). Os exames laboratoriais que são usados para o diagnóstico foram listados anteriormente (propedêutica laboratorial). Deve-se ressaltar que fisiologicamente o fibrinogênio aumenta durante a gravidez e valores decrescentes de fibrinogênio, ou ainda no limite inferior dos valores de normalidade, são altamente sugestivos de CIVD na gestação.<sup>11,12</sup> O manejo da coagulopatia deve ser realizado com transfusão de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas e crioprecipitado. A descrição de cada componente e de suas indicações está listada na Tabela 2.

**TABELA 2** Hemocomponentes para reposição volêmica e coagulopatia – descrição e indicações

Concentrado de hemácias	1 unidade = 250 a 300 mL Uma unidade aumenta o hematócrito em 3 a 4%. A hemoglobina aumenta um ponto a cada unidade transfundida Objetivo: manter hematócrito > 30% Monitorar e corrigir potássio e cálcio em pacientes politransfundidos (risco de hiperpotassemia e hipocalcemia)
Plasma fresco congelado	1 unidade = 200 a 300 mL Contém todos os fatores de coagulação; plaquetas ausentes Usado para deficiência de múltiplos fatores de coagulação Uma unidade aumenta o fibrinogênio em até 10 mg/dL Objetivo: manter fibrinogênio > 100 mg/dL Em hemorragias maciças, deve-se transfundir uma unidade de plasma fresco congelado para cada unidade de concentrado de hemácias transfundida
Concentrado de plaquetas	1 unidade = 50 mL Uma unidade aumenta a contagem de plaquetas em até 10.000/mm <sup>3</sup> Objetivo: manter plaquetas > 50.000/mm <sup>3</sup> Atenção: na CIVD, ocorre rápido consumo de plaquetas
Crioprecipitado	1 unidade = 10 a 15 mL Contém fatores V, VIII, XIII e de von Willebrand Dez unidades aumentam o fibrinogênio em 70 mg/dL Permite aumento de fibrinogênio com menor volume do que o plasma fresco congelado

**Conduta obstétrica**

A conduta obstétrica deve levar em consideração o estado clínico da paciente, a idade gestacional e a vitalidade fetal.

Em fetos viáveis e vivos, indica-se a cesárea imediata. No ato operatório, o encontro de útero de Couvelaire (infiltração miometrial pelo sangue) exige medidas para controle de atonia uterina, pois aumenta a chance de sangra-

mento e de coagulopatia, trazendo alto risco de histerectomia. Note-se que a idade gestacional para viabilidade fetal não foi definida, pois varia em diversas áreas e serviços hospitalares.

Em fetos inviáveis e vivos, a conduta dependerá da condição materna. Se houver estabilidade hemodinâmica e sem coagulopatia, indica-se a amniotomia (medida que reduz a pressão intrauterina, diminuindo a liberação de tromboplastina tecidual e a entrada na circulação de fatores de coagulação liberados no coágulo retroplacentário). Na condução do parto, realizam-se a sedação e a analgesia (com meperidina) e pode-se recorrer ao auxílio de ocitocina se houver distócia sem hipertonia. Espera-se que o parto ocorra em 4 a 6 horas. Nesse período, a monitoração materna (clínica e laboratorial) deve ser intensa. Se forem detectados sinais de deterioração hemodinâmica ou de coagulopatia, recomenda-se resolver o parto pela via mais rápida (recorrendo à cesariana, se necessário).

Em fetos mortos, independentemente da idade gestacional, a conduta será a mesma mencionada para os fetos vivos inviáveis: condução do trabalho de parto e monitoração materna intensiva, recorrendo à cesariana se houver instabilização clínica ou laboratorial materna.

No puerpério, recomendam-se cuidados de terapia intensiva até completa estabilização das condições clínicas da paciente. Algumas pacientes necessitarão de internação em unidade de terapia intensiva (em caso de necessidade de assistência ventilatória, uso de fármacos vasoativos, controle de coagulopatia, insuficiência renal). Atenção deve ser dada aos potenciais distúrbios hidreletrolíticos e exames (hematócrito, coagulação). A contratilidade uterina deve ser observada amiúde, pelo risco de atonia uterina e sangramentos adicionais. Na presença de contração uterina inadequada, recomenda-se o uso de metilergonovina (com exceção das pacientes hipertensas) ou ainda o de prostaglandina F<sub>2</sub>-alfa ou misoprostol.

### **Descolamento prematuro de placenta crônico**

O DPP é chamado de crônico quando se limita à pequena área placentária e tem evolução limitada, com estabilidade clínica materna. Em geral, o sangramento, se existente, é discreto, e os exames laboratoriais maternos não mostram perda sanguínea aumentada nem coagulopatia. Os exames biofísicos fetais mostram alterações placentárias limitadas e discreta repercussão sobre o conceito. Nessas situações, estando o feto maduro (> 37 semanas), recomenda-se a interrupção da gestação. Abaixo dessa idade gestacional, recomendam-se internação da paciente, controle clínico e laboratorial materno em intervalos regulares e avaliação diária da vitalidade fetal. Entre 24 e 34 semanas, pode ser administrada a corticoterapia para aceleração da maturidade pulmonar fetal. O parto será indicado por causa de piora das condições maternas ou deterioração da vitalidade fetal.<sup>142</sup>

### **Prevenção**

A prevenção do DPP depende do fator de risco associado. No caso de traumas, recomenda-se o uso de dispositivos de segurança em veículos; evitar uso de substâncias tóxicas (cigarro, cocaína), controle da hipertensão arterial grave, cuidados intraparto no polidrâmnio ou na assistência ao parto na gestação gemelar para evitar a descompressão uterina brusca. Deve-se lembrar que o risco de recorrência é alto (até 25%),<sup>149</sup> principalmente nos casos em que ocorreu óbito fetal. Mulheres que apresentaram DPP em gestações pregressas também apresentam risco aumentado de gestações subsequentes com restrição de crescimento fetal, prematuridade e pré-eclâmpsia. Recomendam-se pré-natal cuidadoso, detecção e controle dos fatores de risco e orientação para sinais de descolamento placentário.

## Conclusão

O DPP é uma condição que ainda provoca altos índices de morbidade e mortalidade materna e perinatal. Os fatores de risco mais frequentemente observados são as síndromes hipertensivas da gravidez, tabagismo, uso de drogas e trauma. O diagnóstico é essencialmente clínico, e a ultrassonografia ajuda a descartar outras causas de sangramento na gestação e a avaliação da condição fetal. A assistência à paciente com DPP visa a controle do sangramento, reposição da volemia e controle da coagulopatia, e a resolução imediata da gestação está indicada em feto vivo e viável. A presença de óbito fetal indica descolamento superior a 50% do leito placentário, que costuma estar associado à hemorragia materna mais intensa. A recorrência em gestações subsequentes pode acontecer em até 25% das pacientes com antecedente de DPP.

## Referências bibliográficas

1. Bittar RE, Perelra PP, Liao AW, Fittipaldi FF. Descolamento prematuro de placenta. In: Zugaib M (ed.). Zugaib obstetrícia. Barueri: Manole, 2012. p.755-68.
2. Ananth CV, Keyes KM, Hamilton A, Gissler M, Wu C, Liu S, et al. An International contrast of rates of placental abruption: an age-period-cohort analysis. *PLoS One* 2015;10(5):e0125246.
3. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(2):140-9.
4. Ananth CV, Kinzler WL. Placental abruption: clinical features and diagnosis. *UpToDate* 2015;1-20. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
5. Cabar FR, Nomura RMY, Machado TRS, Zugaib M. Óbito fetal no descolamento prematuro da placenta: comparação entre dois períodos. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54(3):256-60.
6. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):71-7.
7. Cheng HT, Wang YC, Lo HC, Su LT, Lin CH, Sung FC, et al. Trauma during pregnancy: a population-based analysis of maternal outcome. *World J Surg* 2012;36(12):2767-75.

8. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis* 2013;2013:516420.
9. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):1005-16.
10. Mikami FCF. Descolamento prematuro de placenta. In: Zugaib M, Bittar RE (eds.). *Protocolos assistenciais da Clínica Obstétrica da FMUSP*. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2011. p.605-11.
11. Samuel P. Disseminated intravascular coagulopathy and thrombocytopenia complicating pregnancy. In: Foley MR, Strong Jr TH, Garite TJ (eds.). *Obstetric intensive care manual*. 4.ed. Nova York: McGraw-Hill, 2014. p.43-53.
12. Oyelese Y, Ananth C. Placental abruption: management. *UpToDate*. 2015.



# 76 Apresentações anômalas

JEAN CARL SILVA

JULIANA BARROS DO VALLE

WAGNER HORST

## Introdução

### Apresentação e situação fetal

A apresentação fetal compreende a condição em que o feto se encontra na região mais próxima ao canal de parto. A situação fetal é a relação entre o eixo longitudinal fetal e materno, podendo ser longitudinal ou transversa. A longitudinal corresponde a 99% das situações; quando ocorre uma angulação entre os eixos, pode-se denominar oblíqua. Neste caso, a tendência é assumir uma das situações acima descritas durante o trabalho de parto. Em situações longitudinais, a apresentação fetal pode ser cefálica ou pélvica. Na situação transversa, pode-se encontrar o ombro fetal apresentando-se ao canal de parto.<sup>1,2</sup>

Ao redor de 28 a 30 semanas, o feto costuma permanecer com o polo cefálico, que é a parte mais volumosa do corpo, no fundo uterino, adotando uma posição semissentada, com as nádegas voltadas para a pelve materna. O feto permanece nessa posição até cerca do oitavo mês, momento em que o peso da cabeça fetal faz com que o feto gire no interior do útero, de modo que o polo cefálico passe a ocupar a parte inferior do útero (posição de vértice).<sup>1,3</sup>

## **Apresentações fetais anômalas**

### **Definição**

A apresentação fetal de vértice (encontrada em 95% das gestações a termo) é considerada a apresentação normal e, por conseguinte, a ideal para o parto vaginal. Quando ocorre outra variedade de apresentação, considera-se apresentação fetal anômala (p.ex., apresentação pélvica, de frente, face ou ombro).<sup>1,2</sup>

### **Causas**

Podem ocorrer por causas maternas e fetais. Algumas associações são bem estabelecidas: macrosomia fetal, polidramnia, gestação múltipla, placenta de inserção baixa, trabalho de parto prematuro, anomalias fetais (hidrocefalia, tumores de cabeça e pescoço), malformações uterinas congênitas ou adquiridas (útero septado, didelfo, bicornio, leiomiomas no segmento inferior), anormalidades da pelve materna (deformada ou contraída) e alterações da contratilidade uterina no trabalho de parto.<sup>1,3</sup>

### **Diagnóstico**

Compreende a palpação abdominal, o toque vaginal e, eventualmente, a ultrassonografia. O exame abdominal por meio da palpação é realizado pelas quatro manobras descritas em 1894 por Leopold e pode ser feito nos últimos meses de gestação, bem como no transcorrer do trabalho de parto. O exame vaginal apenas passa a ser conclusivo quando há dilatação cervical, permitindo a identificação das estruturas e de seus planos de referência.<sup>1</sup>

### **Classificação**

#### **Apresentação de face**

Deflexão máxima com occipital apoiando-se no dorso. Pode ser primária (durante a gravidez) ou secundária (no trabalho de parto).

Incidência: 1:600 a 1:800, sendo 60% com mento anterior, 15% mento transverso e 25% mento posterior.<sup>3-5</sup>

Diagnóstico: exame vaginal com palpação da face na segunda metade do trabalho de parto. Diagnóstico diferencial: apresentação de nádegas, uma vez que essa é mais comumente encontrada. Ambas possuem tecidos moles, no entanto a palpação cuidadosa permite a identificação dos componentes da face (órbitas, nariz e ossos da face).

Mecanismo de parto: na apresentação com mento anterior (Figura 1), o pescoço fetal estende-se para trás após a insinuação e o occipício pode tocar as costas. A rotação interna acontece entre o nível das espinhas e tuberosidades isquiáticas, tornando o queixo a estrutura facial apresentada. Conforme a face desce em direção ao períneo, o queixo fetal ultrapassa a sínfise púbica e permite uma ligeira flexão da cabeça, tornando o parto possível em aproximadamente 3/4 dos casos, de acordo com as forças de expulsão exercidas pela mãe. O uso do fórcepe de alívio apenas é indicado à medida que a face distende o períneo e por profissional experiente.<sup>4,6</sup> Na apresentação com mento posterior (Figura 2), a cabeça, o pescoço e os ombros tendem a entrar na pelve simultaneamente, porém não há espaço suficiente. O pescoço fetal tenta estender-se por todo trajeto do sacro (aproximadamente 12 cm) para alcançar o períneo, porém é curto em relação ao trajeto. A possibilidade de parto vaginal é considerada em caso de rotação cefálica espontânea e em multíparas cuja pelve seja favorável e peso fetal menor do que os nascimentos anteriores.<sup>4,7</sup>

Prognóstico: maior incidência de edema facial, equimose e deformidade craniana, com resolução em aproximadamente 24 a 48 horas de vida. Dificuldade de ventilação pode ocorrer em razão do trauma de traqueia e de laringe. Aproximadamente 13% dos recém-nascidos apresentam Apgar baixo no 5º minuto. A cesárea e os adjuvantes na assistência neonatal permitiram reduzir os índices de morbidade e mortalidade das apresentações de face.<sup>1,2,8</sup>

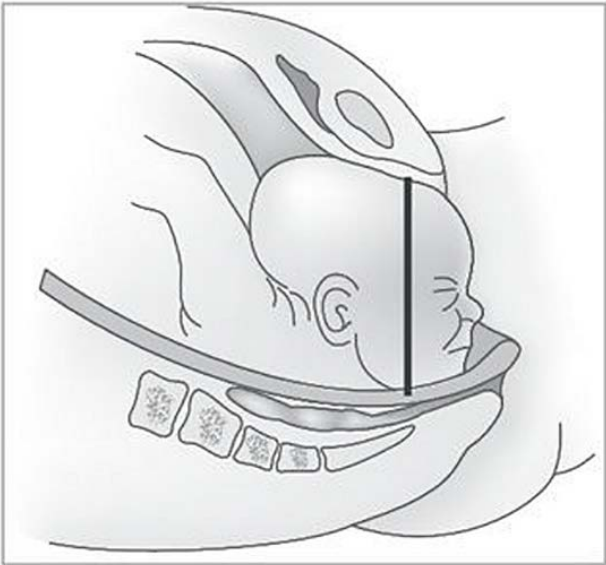


FIGURA 1 Apresentação de face mento posterior.<sup>7</sup>

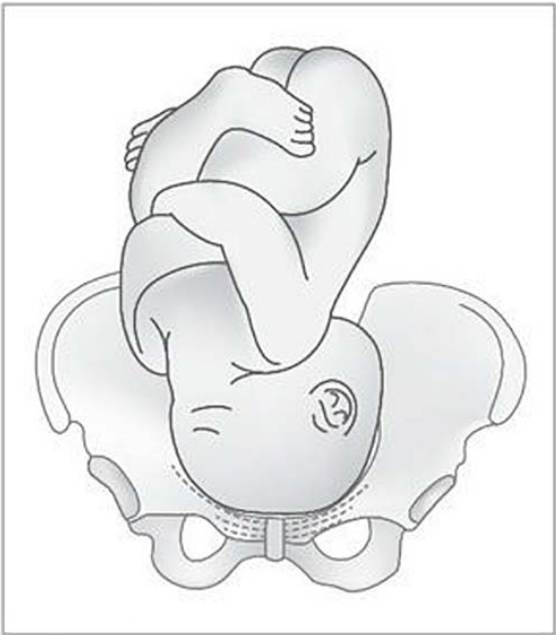


FIGURA 2 Apresentação de face mento anterior.<sup>7</sup>

**Apresentação de frente (ou cefálica defletida de segundo grau)**

Ocorre uma deflexão moderada. A face fetal presente no canal cervical estende-se da fontanela anterior à fronte (rebordo orbital), mas não inclui a boca e o queixo. O pescoço encontra-se estendido, porém não equivalente à apresentação de face (Figura 3).

Incidência: 1:500 (persistente) a 1:4.000 (partos).

Diagnóstico: exame vaginal na segunda metade do trabalho de parto com palpação da cabeça, órbitas e nariz, mas não a boca nem o queixo. Apresentação mais alta por causa da impossibilidade de seguir o trajeto do canal de parto.

Mecanismo de parto: após adentrar na pelve, 30% dos casos evoluem para apresentação de face e 20% de vértice. Conforme evoluem as contrações, o pescoço pode estender-se assumindo a apresentação de face mento anterior. Por outro lado, o pescoço pode fletir-se assumindo a posição

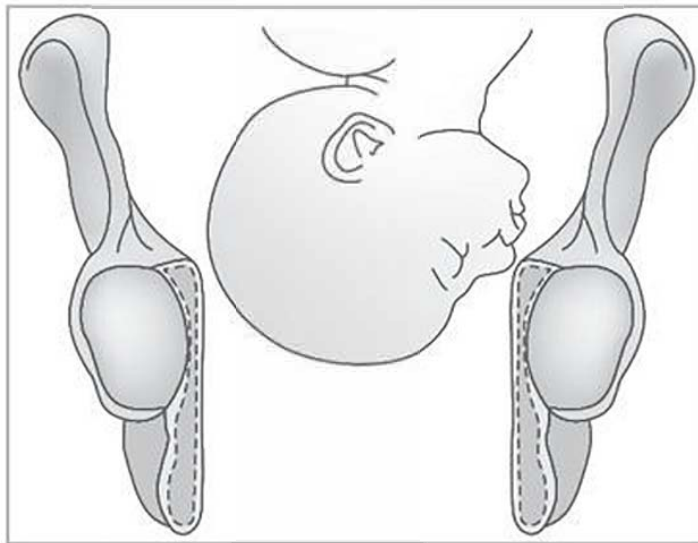


FIGURA 3 Apresentação de frente.<sup>17</sup>

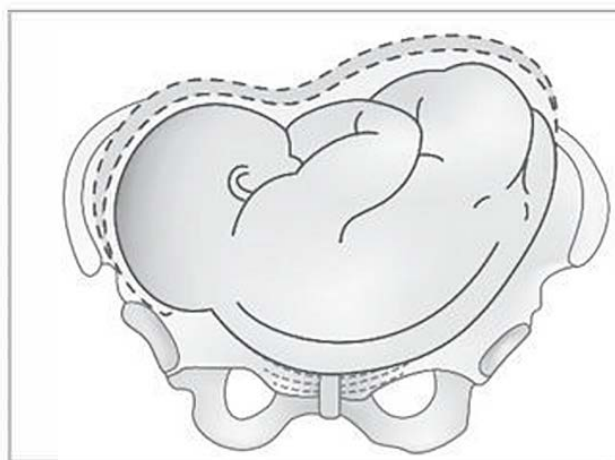
occipitoposterior. Se a apresentação de frente persiste, o trabalho de parto torna-se prolongado e distócico, por causa da desproporção evidente entre o diâmetro mentoparietal e a bacia, uma vez que esse é o maior diâmetro da cabeça fetal (13,4 cm).<sup>1,6,7</sup>

**Prognóstico:** o reconhecimento e o manejo adequado dessa variação não aumentam o risco materno-fetal. Nos casos persistentes, o prognóstico é reservado para o parto normal.

A apresentação de bregma, ou cefálica defletida de primeiro grau, acontece quando a deflexão é moderada e o feto apresenta a cabeça em "posição de sentido". O trabalho de parto acontece de acordo com a evolução da rotação, podendo posicionar-se em occipitoanterior ou occipitoposterior.<sup>2</sup>

#### Apresentação cônica (transversa)

O dorso fetal está em posição perpendicular ao eixo longitudinal do útero, podendo estar voltado para cima ou para baixo. Aproximadamente 11,8% persistem transversos ao diagnóstico com 36 a 40 semanas de gestação (Figura 4).<sup>9,10</sup>



**FIGURA 4** Apresentação transversa com dorso anterior.

Incidência: 1:300 nascimentos.

Diagnóstico: o exame físico permite identificar fundo uterino alto, polo cefálico e nádegas presentes nos flancos ou fossas ilíacas e o dorso transverso. Durante o trabalho de parto, a percepção de outras partes fetais, como ombro e gradil costal ao toque vaginal, evidencia esta apresentação.

Mecanismo do parto:

- anteparto: na ausência de contraindicação ao parto vaginal, a versão externa para apresentação cefálica pode ser considerada seguida de indução de trabalho de parto e monitoramento, por causa do risco de retorno à posição inicial. Em caso de insucesso, deve-se proceder à cesariana. Para fetos com o dorso inferior, deve-se considerar a histerotomia vertical para facilitar o manejo dos membros fetais no momento da extração;
- intraparto ou com rotura de membranas: geralmente recomenda-se cesárea. Há poucos relatos de sucesso na rotação externa em gestantes durante o trabalho de parto e com as membranas íntegras. Situações incomuns que evoluem ao parto acontecem em fetos prematuros extremos, os quais “dobram-se” para a passagem pelo canal de parto (*conduplicato corpore*).<sup>12,11</sup>

Prognóstico: alta morbidade decorrente da anoxia consequente a insinuação inadequada, lesões cranianas e possibilidade de rotura uterina e prolapso de cordão.

Apresentação composta

Quando um ou mais membros entram simultaneamente com o polo cefálico (maior prevalência) ou pélvico na pelve materna.

Incidência: 1:700 nascimentos.

Diagnóstico: ecografia anteparto ou exame vaginal intraparto – proeminência irregular acompanhando a cabeça ou a pelve fetal. Deve-se atentar

aos casos em que a apresentação fetal encontra-se bastante alta, cuja rotura de membrana possa favorecer o prolapso do membro.

**Mecanismo de parto:** se o trabalho de parto estiver transcorrendo naturalmente, o membro prolapsado pode regredir espontaneamente, permitindo a passagem da apresentação. Se o membro estiver obstruindo a passagem, observado mediante a descida prolongada da apresentação, pode-se gentilmente o empurrar para dentro da cavidade uterina, aplicando simultaneamente uma leve pressão em seu fundo para que a apresentação alcance em sua totalidade o canal de parto. Deve-se proceder à cesariana diante da falha de evolução, especialmente se o trabalho de parto prolongar-se ou houver prolapso de cordão.<sup>1,2</sup>

**Prognóstico:** se o membro regredir, é provável que o trabalho de parto aconteça sem complicações. Do contrário, pode haver isquemia do membro e sofrimento fetal em virtude de trabalho de parto prolongado ou prolapso de cordão.<sup>1,2</sup>

#### **Apresentação pélvica**

O polo pélvico insinua-se através da área do estreito superior da bacia. Classifica-se em (Figura 5):

- franca (mais prevalente): quadril fletido e pernas esticadas em direção à cabeça;
- completa (menos prevalente): quadril e joelhos fletidos;
- incompleta: uma ou as duas pernas estendidas em direção ao canal de parto.

Incidência varia de acordo com a idade gestacional, sendo que, durante a 28ª semana, é de aproximadamente 25%, de 17% em 30 semanas, 11%, em 32 semanas e 3% em gestação a termo.<sup>1</sup>



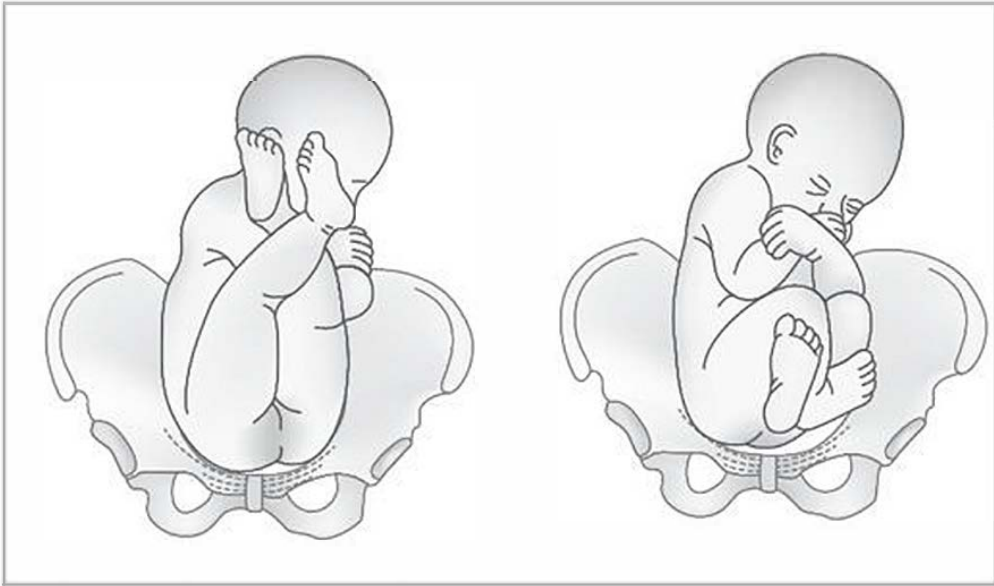


FIGURA 5 Apresentações pélvicas – franca e completa.<sup>17</sup>

**Diagnóstico:** deve-se realizar exame físico anteparto ou ecografia quando há incerteza. Intraparto pode-se identificar a pelve ou membros inferiores pelo toque vaginal. Nesse caso, deve-se atentar ao diagnóstico diferencial com a apresentação de face.

**Mecanismo de parto:** os fetos a termo podem ser conduzidos para a apresentação cefálica por meio da rotação externa e subsequente parto vaginal, ou, ainda, evoluir para o parto vaginal pélvico ou para a cesariana. Evidências demonstram uma redução em curto prazo na morbidade e na mortalidade fetais por meio da cesariana planejada, no entanto, não parece haver diferença significativa no longo prazo. Fetos em apresentação pélvica incompleta representam, por vezes, uma dilatação cervical insuficiente para a passagem dos ombros e da cabeça, no entanto suficiente para a projeção dos membros pelo canal de parto. Nesse caso, a cesariana é mandatória. Pode haver situações clínicas em que o risco de cesariana supere os riscos do parto

vaginal, sendo assim, todos os casos devem ser individualizados e discutidos com as pacientes.<sup>11,13-16</sup>

Prognóstico: o feto pélvico apresenta risco aumentado para malformações (bossa frontal, occipício proeminente, implantação baixa das orelhas), torcicolo e displasia de quadril. Estima-se que sejam necessárias 338 cesarianas para prevenir 1 óbito perinatal na apresentação pélvica.<sup>13,16</sup>

### Conclusão

As apresentações anômalas acontecem nas mais variadas formas, e deve-se atentar aos fatores de risco materno e fetal de modo a otimizar o diagnóstico e diminuir a incidência de morbidade e mortalidade do binômio.

### Caso clínico

M.J.S., 25 anos, secundigesta, dá entrada ao serviço de emergência de uma maternidade relatando ter completado 41 semanas e encontra-se assintomática. A paciente deseja parto normal e informa que a gestação anterior evoluiu para parto natural eutócico na 39ª semana e o recém-nato pesou 3.010 g. No documento de pré-natal apresenta 8 consultas, sendo a última com 39 semanas de gestação. Exames realizados no primeiro e no segundo trimestre evidenciaram hemograma, glicemias e sorologias normais, rastreios infecciosos negativos. O último exame ecográfico foi realizado com 35 semanas de gestação, mostrando feto em apresentação pélvica, índice de líquido amniótico (ILA) de 110 mm e biometria fetal com valores normais para a idade gestacional. O exame físico realizado pelo R1 de plantão foi assim descrito: "bom estado geral, corada, hidratada, adinâmica em 10 minutos, colo médio – 1 cm, bolsa íntegra, pélvico às manobras de Leopold. BCF 142 bpm". A conduta sugerida foi interná-la em razão do pós-datismo e discutir um plano de nascimento com o preceptor. Tratamento: após conversar com a gestante

sobre os riscos e os benefícios do parto normal, foi acordada uma primeira tentativa de inversão do polo cefálico por meio de manobras de rotação externa de modo a diminuir a chance de cesárea. Conclusão: considerando o desejo da paciente em parto normal, seu passado obstétrico satisfatório e acompanhamento atual sem complicações, a decisão escolhida pela equipe considera o desejo da gestante.

### Referências bibliográficas

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Obstetrícia de Williams*. Porto Alegre: McGraw-Hill Brasil, 2013.
2. Benzecry R, Oliveira HCD, Lemgruber I. *Tratado de obstetrícia FEBRASGO*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.243-9.
3. Gardberg M, Leonova Y, Laakkonen E. Malpresentations – Impact on mode of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(5):540-2.
4. Shaffer BL, Cheng YW, Vargas JE, Laros RK Jr, Caughey AB. Face presentation: predictors and delivery route. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):e10-2.
5. Zayed F, Amarín Z, Obeldat B, Obeldat N, Alchalabi H, Lataifeh I. Face and brow presentation in northern Jordan, over a decade of experience. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(5):427-30.
6. Ducarme G, Ceccaldi PF, Chesnoy V, Robinet G, Gabriel R. Face presentation: retrospective study of 32 cases at term. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(5):393-6.
7. Montenegro CAB, Filho JR. *Rezende obstetrícia*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
8. Sharshiner R, Silver RM. Management of fetal malpresentation. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58(2):246-55.
9. Gerner O, Segal S. Incidence and contribution of predisposing factors to transverse lie presentation. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;44:219.
10. Nassar N, Roberts CL, Cameron CA, Olive EC. Diagnostic accuracy of clinical examination for detection of non-cephalic presentation in late pregnancy: cross sectional analytic study. *BMJ* 2006;333:578.

11. Beuckens A, Rijnders M, Verburgt-Doeleman GHM, Rijninks-van Driel GC, Thorpe J, Hutton E. An observational study of the success and complications of 2546 external cephalic versions in low-risk pregnant women performed by trained midwives. *BJOG* 2015. [Epub ahead of print]
12. Tabes CC, Mehla P, Calhoun DA, Richards OS. Congenital Ischemic forearm necrosis associated with a compound presentation. *J Matern Fetal Med* 1999;8(5):231-3.
13. Vlemmix F, Bergenhenegouwen L, Schaaf JM, Ensing S, Rosman AN, Ravelli AC, et al. Term breech deliveries in the Netherlands: did the increased cesarean rate affect neonatal outcome? A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(9):888-96.
14. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan, AR; Term Breech Trial Collaborative. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2000;356(9239):1375-83.
15. Kotaska A, Menticoglou S, Gagnon R, Farine D, Basso M, Bos H, et al. Vaginal delivery of breech presentation. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(6):557-66, 567-78.
16. Azria E, Le Meaux JP, Khoshnood B, Alexander S, Subtil D, Goffinet F; PREMODA Study Group. Factors associated with adverse perinatal outcomes for term breech fetuses with planned vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4):285-e1.
17. Coates T. Malpositions of the occiput and malpresentations. *Myles Textbook for Midwives*. 15.ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2009. p.573-605.

# 77

## Avaliação da vitalidade fetal

ANA CAROLINA RABACHINI CAETANO

EDUARDO CORDIOLI

### Introdução

O principal objetivo de se avaliar a vitalidade fetal é prevenir a morte fetal. Em uma definição mais completa, é identificar fetos de risco para eventos adversos ou para o óbito e, assim, atuar preventivamente para evitar o insucesso.

O sofrimento fetal tem sido motivo de estudo ao longo dos séculos. No passado apenas era possível saber se o feto estava vivo ou morto por meio da ausculta dos batimentos cardíacos fetais descritos em meados do século XVII. Já no século passado, há 50 anos, por meio da cardiotocografia, já era possível identificar os fetos que estavam em sofrimento e aqueles que não estavam. Atualmente, por meio da ultrassonografia e da dopplerfluxometria arterial, diagnosticam-se os fetos que irão ter deterioração da oxigenação e do crescimento, assim separando uma população de alto risco, antes que haja hipóxia, para antecipação do parto em condições de boa oxigenação dos tecidos fetais, evitando sequelas tardias, principalmente as neurológicas. No

entanto, em contrapartida, há o problema da prematuridade eletiva, às vezes muito precoce, que por si só traz graves sequelas para o neonato. Há, portanto, uma necessidade em se otimizar a avaliação da vitalidade fetal, em busca de um parâmetro que indique o exato momento em que um sofrimento fetal compensado está prestes a se deteriorar. A avaliação da vitalidade fetal foi dividida em métodos clínicos, laboratoriais e biofísicos.

### **Métodos clínicos**

A ausculta dos batimentos cardíacos fetais durante a consulta de pré-natal é um meio bastante difundido e de baixo custo. Pode ser realizada com estetoscópio de Pinard ou sonar-Doppler. A faixa de normalidade encontra-se entre 110 e 160 batimentos por minuto (bpm). Para se obter uma avaliação tranquilizadora, há a necessidade de se auscultar pelo menos uma aceleração dos batimentos cardíacos fetais, que tenha um patamar mínimo de 15 bpm e que dure pelo menos 15 segundos. Na ausência desse sinal, é possível ainda realizar o estímulo vibroacústico (EVA). Na ausência da resposta acima, o teste é dito anormal e é necessária a avaliação pelos métodos biofísicos.

O conceito da contagem dos movimentos corpóreos fetais existe há mais de um século e correlaciona-se com a função neurológica do concepto. A percepção materna desses movimentos constitui-se na forma mais simples e menos dispendiosa de avaliação da vitalidade fetal na segunda metade da gestação. Seu grande problema reside na subjetividade e na falta de padronização quanto aos métodos de registro dos movimentos fetais. Apesar de o Ministério da Saúde<sup>1</sup> recomendar, para as gestações de baixo risco, o registro diário de seis movimentos fetais em 1 hora de observação a partir da 34ª semana, não existem evidências claras sobre qual o melhor método e sua real aplicação na clínica.<sup>2</sup> No entanto, dada a sua alta aplicabilidade na prática clínica, convém o seu estudo.

A avaliação do líquido amniótico para a detecção de mecônio é um método que, embora seja de fácil realização, requer que a paciente tenha pelo menos 2 cm de dilatação cervical, para a inserção do tubo transparente. É um método subjetivo e exige experiência do examinador. Vale ressaltar que o achado de líquido meconial só é ominoso para o nascituro quando acompanhado de alterações na frequência cardíaca fetal.

### **Métodos laboratoriais**

A análise gasométrica do sangue de couro cabeludo é um meio de melhorar a especificidade da monitoração da frequência cardíaca fetal, embora seja um método impopular entre os obstetras. A amostragem de sangue fetal é limitada à pele que reveste a parte fetal apresentada, tendo que haver ruptura das membranas e no mínimo 2 a 3 cm de dilatação. Deve-se lembrar que edema altera a interpretação dos resultados. As amostras devem ser coletadas com a mãe em decúbito lateral. Considera-se alterada a diferença maior que 0,2 entre pH materno e fetal.

### **Métodos biofísicos**

#### **Cardiotocografia anteparto**

A cardiotocografia (CTG) pode ser iniciada, na grande maioria dos casos, a partir de 32 a 34 semanas; entretanto, em gestações com múltiplos fatores de risco a avaliação pode começar precocemente, com 26 a 28 semanas de gestação. São indicações da propedêutica biofísica:

- condições maternas:
  - moléstia hipertensiva;
  - diabetes;
  - síndrome antifosfolípide;
  - hemopatias;

- collagenoses;
- cardiopatias;
- nefropatias;
- outras endocrinopatias;
- condições relacionadas à gravidez:
  - aloimunização;
  - gestação prolongada;
  - oligoidramnia/polidramnia;
  - crescimento intrauterino restrito;
  - antecedentes de óbito intrauterino;
  - diminuição dos movimentos fetais;
  - doença hipertensiva específica da gravidez;
  - alteração dopplervelocimétrica;
  - gestação múltipla.

O propósito dessa avaliação é obter traçado que apresente, no mínimo, duas acelerações da frequência cardíaca fetal (FCF) dentro de um período de 20 minutos. Devem ser analisados todos os outros parâmetros da CTG, como nível da linha de base, variabilidade da linha de base e presença ou não de desacelerações. Entretanto, o objetivo principal do teste é a verificação da presença de duas acelerações transitórias da frequência cardíaca fetal.

Essas acelerações devem ter amplitude de subida da linha de base e duração mínimas de 15 bpm e 15 segundos, respectivamente; em idades gestacionais inferiores a 32 semanas, bastam 10 bpm e 10 segundos.

Interpretação:

- Reativo (tranquilizador): duas ou mais acelerações em 20 minutos de registro;



- não reativo (intranquilizador): nenhuma ou uma aceleração em 20 minutos de registro.

Caso o traçado não exiba duas acelerações em 20 minutos de registro, deve-se prolongar o registro por mais 20 minutos e/ou utilizar estímulos (mudança de posição materna, estímulo mecânico, estímulo vibratório), apenas com o objetivo de despertar o feto que se encontre em sono profundo. Ausentes as duas acelerações transitórias, mesmo com as tentativas de estímulos, o teste deve ser considerado não reativo (intranquilizador), o que demanda maior rigorosidade na avaliação fetal com propedêutica subsequente.

### Cardiotocografia intraparto

A interpretação da CTG intraparto, obviamente, deve levar em consideração o caso que está sendo estudado, valorizando todos os dados clínicos pertinentes ao trabalho de parto e as informações dos antecedentes.

#### Atividade uterina

Em relação às contrações uterinas, elas são quantificadas pelo número de contrações em um intervalo de 10 minutos, em um período de, no mínimo, 30 minutos de observação.

Normal: 5 ou menos contrações em 10 minutos, avaliados em um período de pelo menos 30 minutos.

Taquissistolia: mais do que 5 contrações em 10 minutos, avaliadas em um período de pelo menos 30 minutos.

Os parâmetros de linha de base, variabilidade, acelerações, desacelerações precoces, tardias, variáveis e prolongadas e o padrão sinusoidal são os mesmos descritos anteriormente.

Em 2008, uma nova classificação para CTG intraparto foi elaborada, visando a padronizar a interpretação e a diminuir a variabilidade intra e interobservador.

#### Categoria I – traçado normal

- Linha de base entre 110 e 160 bpm;
- variabilidade moderada;
- desacelerações tardias ou variáveis ausentes;
- desacelerações precoces presentes ou ausentes;
- acelerações presentes ou ausentes.

#### Categoria II – traçado indeterminado

Não é preditivo de estado acidobase alterado, mas no momento não tem critérios para ser classificado na categoria I ou III. Necessita de avaliação, vigilância contínua e reavaliação, levando em conta as circunstâncias clínicas envolvidas. Em alguns casos, até testes auxiliares devem ser feitos para certificar o bem estar fetal.

Inclui os traçados que não podem ser classificados nas categorias I ou III. Exemplos de categoria II incluem:

- linha de base: bradicardia com variabilidade presente;
- taquicardia;
- variabilidade: variabilidade mínima;
- variabilidade ausente sem desacelerações recorrentes;
- variabilidade acentuada;
- acelerações: ausência de acelerações induzidas por estímulo fetal;
- desacelerações periódicas ou episódicas: desacelerações recorrentes variáveis acompanhadas de mínima ou moderada variabilidade;

- desaceleração prolongada maior do que 2 minutos e menor do que 10 minutos;
- desacelerações tardias com variabilidade moderada;
- desacelerações variáveis com outras características como: lento retorno à linha de base, desacelerações em ombro.

#### Categoria III – traçado anormal

Está associado com um estado acidobásico fetal anormal no momento da observação. Necessita de avaliação e conduta imediata. Inclui:

- variabilidade ausente com uma das seguintes características: desacelerações tardias recorrentes, desacelerações variáveis recorrentes ou bradicardia;
- padrão sinusoidal.

É importante ressaltar que a CTG informa o estado metabólico fetal apenas no momento do exame. Os traçados podem e vão mudar no decorrer do tempo. O traçado da FCF pode mudar entre as categorias dependendo da situação clínica e das condutas adotadas. A presença de acelerações geralmente assegura que o feto não está em acidemia. Na maioria dos casos, uma variabilidade normal assegura o estado fetal e a ausência de acidemia.<sup>3</sup>

#### Perfil biofísico fetal (PBF)

São avaliados quatro parâmetros ultrassonográficos e a CTG. Para cada uma das variáveis avaliadas, é fornecida uma nota de 0 ou 2. Feita a soma, a nota final varia entre 0 e 10. Os marcadores ultrassonográficos fetais são os movimentos respiratórios, movimentos corpóreos, tônus e líquido amniótico (LA). Este último é dito marcador crônico de sofrimento fetal, enquanto os três primeiros parâmetros e a CTG são ditos marcadores agudos. Na vigência

de hipóxia aguda, o primeiro item a se alterar é a CTG, seguida dos movimentos respiratórios, movimentos corpóreos e por último o tônus. De uma forma geral, escores em 10/10 ou 8/10 com LA normal são tranquilizadores, e não há a necessidade de intervenção ou outra avaliação em menos de 7 dias. Se o LA está reduzido, provavelmente se trata de uma hipoxemia crônica compensada e risco para descompensação aguda. Esse caso merece maior atenção. Abaixo de 4/10, o resultado é positivo e há a necessidade de intervenção obstétrica. Especial atenção se dá ao resultado de 6/10 (suspeito), o qual, dependendo da idade gestacional, há a necessidade de repeti-lo em 24 horas.

A Tabela 1 afere sobre cada escore e suas implicações.

TABELA 1   Escore PBF e conduta recomendada

Resultado	Interpretação	Risco percentual de asfixia	Risco de morte fetal (por 1.000/semana)	Controle recomendado
10/10	Sem asfixia	0	0,565	Conservador
8/10 (LA normal)	Sem asfixia	0	0,565	Conservador
8/8 (CTG não realizada)	Sem asfixia	0	0,565	Conservador
8/10 (LA diminuído)	Asfixia crônica compensada	5 a 10	20 a 30	Se maduro, indicar o parto. Se imaturo, exame 2x semana
6/10 (LA normal)	Possível asfixia aguda	0	50	Se maduro, indicar o parto. Se imaturo, repetir em 24 horas. Se mantiver 6/10, parto

(continua)

TABELA 1 Escore PBF e conduta recomendada (continuação)

Resultado	Interpretação	Risco percentual de asfixia	Risco de morte fetal (por 1.000/semana)	Controle recomendado
6/10 (LA diminuído)	Asfixia crônica com possível asfixia aguda	> 10	> 50	Se > 32 semanas, parto. Se < 32 semanas, corticosteroide e exame diariamente
4/10 (LA normal)	Provável asfixia aguda	36	115	Se > 32 semanas, parto. Se < 32 semanas, corticosterolde e exame diariamente
4/10 (LA diminuído)	Asfixia crônica com provável asfixia aguda	> 36	> 115	Se > 26 semanas, parto *
2/10 (LA normal)	Asfixia aguda quase certa	73	220	Se > 26 semanas, parto *
0/10	Asfixia grave	100	550	Se > 26 semanas, parto*

\*Considerar sempre o limite de viabilidade da UTI neonatal do serviço.

CTG: cardiotocografia; LAL: líquido amniótico.

Dopplerfluxometria

A dopplerfluxometria é o método mais moderno e que tem demonstrado por meio de vários trabalhos e metánalises diminuir a morbimortalidade perinatal em gestações de alto risco.

Avaliando a circulação materna (artérias uterinas), fetoplacentária (artérias umbilicais) e fetal (artéria cerebral média, aorta abdominal, renais, ducto venoso, seio transverso), o Doppler disponibiliza, de forma não invasiva, a possibilidade de identificação da insuficiência placentária e de ava-

liação das alterações hemodinâmicas fetais que ocorrem em resposta à deficiência de oxigênio.

Basicamente, o princípio técnico é o estudo da velocidade do sangue dentro de determinado vaso. Se há aumento da resistência, é registrada uma velocidade baixa, se a resistência é diminuída, registra-se velocidade alta.

### **Dopplervelocimetria das artérias uterinas**

A dopplervelocimetria das artérias uterinas tem papel fundamental no diagnóstico da placentação anormal. É capaz de identificar gestações sob risco de insuficiência placentária, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal. O Doppler das artérias uterinas é considerado alterado pelo aumento da resistência (índice de pulsatilidade – IP – e de resistência – IR) com ou sem a presença de incisura protodiastólica. A maioria dos serviços considera o Doppler das artérias uterinas alterado quando a média do IP está acima do percentil 95.<sup>4</sup>

### **Dopplervelocimetria das artérias umbilicais e da artéria cerebral média**

A artéria umbilical é o vaso que tem apresentado resultados mais expressivos no diagnóstico de comprometimento fetal. Ela representa a circulação placentária. Ambas as artérias devem ser insonadas, de preferência em alças livres. A onda de velocidade de fluxo caracteriza-se por apresentar um pico de maior velocidade durante a sístole cardíaca e uma velocidade menor relacionada à diástole. Em condições normais, a resistência da artéria umbilical diminui progressivamente durante a gestação; já na insuficiência placentária, ocorre o inverso. O perfil hemodinâmico fetal pode encontrar-se normal mesmo com comprometimento de até 50% dos vasos placentários. A redução do fluxo placentário, com diminuição da perfusão da artéria umbilical, é o primeiro sinal hemodinâmico da existência de lesão placentária.

A centralização hemodinâmica fetal é o próximo passo na deterioração fetal em resposta à insuficiência placentária. Existe uma vasodilatação seletiva para preservação de órgãos nobres (cérebro, coração e glândulas suprarrenais) e vasoconstrição de outros órgãos (rins, pulmões, intestino, pele e esqueleto) nos fetos sob processo de hipoxemia. Esse processo de centralização hemodinâmica passa por algumas etapas, nas quais existe piora progressiva do fluxo das artérias umbilicais com aumento de resistência e diminuição da resistência em artéria cerebral média. A artéria cerebral média deve ser estudada, juntamente com a umbilical.<sup>4</sup> A relação cerebroplacentária (IP artéria cerebral média/IP artéria umbilical) é mais sensível para detectar as alterações hemodinâmicas fetais do que a avaliação da artéria umbilical e da artéria cerebral separadamente, pois em alguns casos o Doppler da artéria umbilical pode estar no limite superior da normalidade, e o Doppler da artéria cerebral média, no limite inferior da normalidade, e a relação entre os dois já estar alterada, indicando um feto sob risco de hipóxia. No Brasil, os serviços de Medicina Fetal geralmente consideram uma relação cerebroplacentária alterada quando a relação é menor que 1. Em alguns países, é utilizada uma curva de normalidade por idade gestacional, e a relação é considerada alterada quando está abaixo do percentil 5.<sup>5</sup>

Com a piora progressiva do fluxo das artérias umbilicais, ocorre a perda do seu componente diastólico, até que esse componente torna-se reverso. O desaparecimento do componente diastólico da dopplervelocimetria das artérias umbilicais coincide com a presença de alterações do equilíbrio ácido-básico. Nesse grupo, existe uma mortalidade perinatal aumentada com número elevado de complicações neonatais e o parto deve ser indicado, sempre relacionando essa decisão com a idade gestacional: geralmente, acima de 34 semanas, o parto está indicado; abaixo dessa idade gestacional, procede-se a análise do território venoso fetal.

Questiona-se o momento ideal de antecipação do parto, uma vez que as alterações na circulação arterial diagnosticam o sofrimento fetal compensado, e, sendo antecipado o parto, o feto sofre as consequências de prematuridade eletiva. Para evitá-las, estuda-se a circulação venosa fetal, em especial o ducto venoso.<sup>4</sup>

### **Dopplervelocimetria do ducto venoso**

Os fetos em regime de hipóxia e com perfil hemodinâmico alterado (centralização hemodinâmica) têm alterações progressivas no fluxo do território venoso. O ducto venoso é amplamente utilizado para avaliação venosa fetal, apresentando-se como uma onda de velocidade de fluxo pulsátil com 3 componentes: sístole (onda S), diástole (onda D), ambas ventriculares, e contração atrial (onda A). As alterações do ducto venoso ocorrem na onda A, com a perda da capacidade de contração atrial, na qual pode-se observar um aumento do IP com evolução para onda A zero e reversa (acidemia fetal). Nesses casos de onda A reversa, encontra-se até 41% de mortalidade perinatal. O ducto venoso é considerado alterado quando o valor do IP é maior que o percentil 95 da curva de normalidade por idade gestacional. O ducto venoso auxilia no diagnóstico do sofrimento fetal descompensado.<sup>4</sup>

Há, portanto, necessidade de se otimizar a avaliação da vitalidade fetal, em busca de parâmetro que indique o exato momento em que o sofrimento fetal compensado está prestes a deteriorar, sempre levando em consideração o risco de hipóxia e asfixia fetal e de prematuridade.

### **Referências bibliográficas**

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.



2. Mangels L, Hofmeyr GJ. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD004909.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009; 114(1):192–202.
4. Nardoza L, Caetano AC. Avaliação da vitalidade fetal. *Atualização Terapêutica* 2014; 25:543–7.
5. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(1):5–15.

# 78 Assistência ao trabalho de parto (em apresentações cefálicas)

JOÃO ALFREDO PIFFERO STEIBEL

GUSTAVO STEIBEL

EDSON VIEIRA DA CUNHA FILHO

## **Definição e diagnóstico de trabalho de parto**

Costuma ser tarefa não muito simples o diagnóstico do trabalho de parto. É importante diferenciá-lo do pré-parto (pródromos de trabalho de parto), no qual ainda não existe a certeza de que o evento sistemático das contrações uterinas não mais cessarão e se terá o nascimento como desfecho. Parece interessante considerar o trabalho de parto como uma síndrome, na qual os elementos que o compõem não tem valor absoluto quando isolados e somente o conjunto deles é considerado. Tem-se então contrações dolorosas, rítmicas, ao menos duas em 10 minutos, durando entre 50 e 60 segundos. O colo uterino fica modificado, apagado e com 2 cm nas primíparas, ou semia-pagado e com 3 cm ou mais nas multíparas.<sup>1</sup>

## **Definição do risco gestacional**

Na anamnese de admissão, deve-se identificar se está ocorrendo internação de uma gestante de risco habitual ou de alto risco. A carteira de pré-natal

deve trazer essa informação; caso não a tenha, um minucioso interrogatório costuma ser suficiente para se rotular o risco gestacional.

### **Procedimentos de sala de admissão**

O processo de admissão da parturiente em trabalho de parto costuma ser de identificação da gestante e constatação dos sinais de bem-estar materno-fetal. Os sinais vitais maternos são averiguados e anotados, bem como a ausculta dos batimentos cardíacos fetais (BCF), que deve ser feita, antes, durante e após a contração uterina.

Não existe mais justificativa para realização de tricotomia nem enteroclise, salvo exista o desejo da paciente.<sup>2,3</sup>

Gestantes com risco de trombose devem ter suas pernas enfaixadas com ataduras elásticas para a prevenção dos eventos tromboembólicos do parto.

Havendo alguma suspeita de ruptura da bolsa das águas, um exame especular deve ser realizado para definir o diagnóstico de bolsa rota. Caso tenha acontecido a ruptura das membranas, o líquido amniótico deve ser identificado e descrito, confirmando ou não a presença de grumos e/ou mecônio. Também será usado primeiramente o espéculo para casos de sangramento vaginal.

A dilatação cervical e a altura da apresentação devem ser corretamente descritas. É importante diagnosticar a situação, a apresentação fetal e se possível, a variedade de posição. Nesse momento, pode-se avaliar a pelve materna procurando identificar a acessibilidade do promontório, a distância entre as espinhas isquiáticas e o ângulo subpúbico, na tentativa de avaliar a normalidade da bacia. Esse exame não será definitivo, mas fornecerá orientações para a conduta na evolução do trabalho de parto.

Deve-se solicitar ou identificar na carteira de pré-natal a tipagem sanguínea, testes de HIV, sífilis, hepatite B e toxoplasmose. Na ausência do diagnóstico de cultura para *Streptococcus* do grupo B (GBS), deve-se usar a profi-

laxia (penicilina cristalina 5 MUI no ataque e 2,5 MUI a cada 4 horas durante o trabalho de parto) conforme os riscos de cada paciente.<sup>4</sup>

### **Procedimentos iniciais no centro obstétrico**

A parturiente é admitida no pré-parto, no qual serão analisados dados vitais e, se disponível, registrada a monitoração fetal independentemente do risco. Constatado o bem-estar materno-fetal, libera-se a gestante para ficar na posição que melhor absorva as contrações uterinas (em pé, deitada, etc.).

### **Cuidados gerais da paciente**

#### **Alimentação**

Existem revisões sistemáticas sugerindo que se possa liberar líquidos claros para parturientes de risco habitual durante todo o período do trabalho de parto.<sup>5</sup>

#### **Acesso venoso**

O acesso venoso para paciente de risco habitual, em trabalho de parto, restringe-se à necessidade da analgesia de parto ou a alguma medicação que a paciente tenha que fazer uso. Não é rotina.

#### **Deambulação**

A parturiente está liberada para caminhar no pré-parto, dentro das possibilidades de espaço existente. Os movimentos devem ser estimulados com a justificativa que podem facilitar o processo de dilatação, bem como melhorar o desconforto da dor de cada contração uterina.

#### **Uso de mobiliário auxiliar (cavalo, bola, espaldar, massagens)**

A possibilidade do uso de objetos e mobiliário que ajudem a gestante a melhorar o desconforto das contrações uterinas é uma boa prática. Sentar em

bola plástica ou no cavalo de madeira facilita os movimentos próprios das articulações dos ossos da bacia, melhorando o sentimento de dor e possivelmente auxiliando na descida da apresentação fetal durante o trabalho de parto.

### **Presença do acompanhante da gestante**

O acompanhamento da parturiente por um familiar, preferencialmente o pai da criança, aumenta a segurança da paciente, deixando-a geralmente mais cooperativa, com menor sensibilidade à dor, fazendo com que o trabalho de parto transcorra de forma mais tranquila. O acompanhante costuma ajudar a gestante nos exercícios indicados e também receber as informações que a paciente, por causa do estado de dor ou de ansiedade, não consegue compreender adequadamente.

É imprescindível uma boa comunicação da equipe de saúde com a parturiente e seu acompanhante, durante o trabalho de parto. Faz parte a identificação de todos da equipe de saúde que irão participar dos seus cuidados (enfermeiras, estudantes, residentes, auxiliares de enfermagem, anestesiolistas, obstetras, pediatras), explicando os procedimentos e dando à parturiente e seu familiar informações sobre as condições materno-fetais. A equipe deve envolver a gestante e seu acompanhante nas decisões a serem tomadas, como uso de ocitocina, a realização de amniotomia, a episiotomia, o manejo da dor ou a indicação de cesárea.<sup>6,7</sup>

### **Antibióticos profiláticos**

Existem controvérsias quanto ao uso do antibiótico profilático na cesárea de urgência ou eletiva, embora a maioria dos serviços no Brasil adote essa prática. Costuma-se usar o antibiótico mais simples e que tenha a indicação e o respaldo do serviço de infecção hospitalar da instituição. No Hospital São

Lucas (HSL) da PUC-RS, utiliza-se a cefalotina, 1 g, em dose única, no momento do clampeamento do cordão umbilical.

### **Acompanhantes de parto**

A participação de pessoas com treinamento adequado para ajudar na postura, no relaxamento e nas atividades que possam melhorar a dor e a estafa da gestante no trabalho de parto pode ser benéfica. Esse acompanhante deve estar interligado com a equipe de saúde e submetido às condutas dos obstetras. É importante ressaltar que o ambiente físico deve ser capaz de comportar o número de pessoas assistindo a parturiente.

### **Posição e atividade da parturiente**

Salvo indicação contrária (p.ex., monitoração fetal), a gestante deve assumir a posição que lhe seja mais confortável e realizar os movimentos que lhe confirmam maior relaxamento e bem-estar. O deambular pode abreviar o tempo do trabalho de parto em até 45 minutos. Não há evidências de que o decúbito dorsal ou a posição vertical propicie melhor desfecho para o parto.<sup>8</sup>

### **Analgesia**

Quando os mecanismos de ajuda posicionais, de massagem e encorajamento não produzem mais efeito, ou por vontade da paciente, a analgesia peridural, com anestesta treinado para o procedimento, é uma boa conduta. Opta-se pela peridural contínua, com o uso do cateter peridural. Algumas técnicas combinadas de peridural mais raquianestesia estão sendo empregadas, mas ainda em pesquisas.

O uso do bloqueio de nervos pudendos é uma alternativa, mas fica restrito para a necessidade da episiotomia durante o período expulsivo. Também

a anestesia paracervical tem alguns adeptos, podendo ser usada para aliviar a dor do período de cervicodilatação.

### **Acompanhamento do trabalho de parto e do feto**

#### **Quando fazer o toque vaginal**

O primeiro toque será na sala de admissão, como parâmetro inicial e observando as contraindicações específicas (p.ex., sangramento abundante). O toque vaginal deve ser realizado com 1 a 4 horas de intervalo no primeiro estágio do trabalho de parto e de hora em hora no período de dilatação ativa.

Também se deve realizar o toque vaginal quando for indicada uma analgesia ou quando a parturiente estiver realizando “puchos” para avaliação de que a dilatação esteja completa.

Uma última indicação seria nas condições em que a avaliação fetal mostra algum comprometimento e deve-se procurar um prolapso de cordão ou uma possível ruptura uterina.<sup>9</sup>

Deve-se realizar o mínimo de toques possível para minimizar as chances de uma corioamnionite, bem como executar procedimentos desnecessários.

#### **Ausculda dos batimentos cardíacos fetais**

O único consenso sobre a ausculta dos BCF durante o trabalho de parto é a não realização da monitoração contínua para gestações de risco habitual.

Para gestações de risco habitual, tanto no primeiro como no segundo estágio do trabalho de parto, o intervalo de 30 a 60 minutos é adequado, desde que na avaliação cardíaca se observe a ausculta antes, durante e após uma contração (até 30 segundos depois).

Para gestações de risco, a ausculta a cada 15 minutos seria preferível e, nesses casos, não se pode descartar, como conduta adequada, a monitoração contínua da atividade cardíaca fetal.<sup>10</sup>

### Contratilidade uterina

Noventa e cinco por cento das mulheres em trabalho de parto tem de 3 a 5 contrações em 10 minutos. A taquissístolia costuma ocorrer com o uso de drogas uterotônicas, enquanto a hipocontratilidade está associada a anestesia, trabalho de parto prolongado, desproporção cefalopélvica, ruptura uterina, hiperdistensão do útero, corioamnionite e desidratação. A simples palpação do abdome, bem como uma monitoração dessas contrações, pode proporcionar uma excelente noção sobre tempo, duração e consistência da atividade uterina.<sup>11,12</sup>

### Amniotomia

Vários trabalhos indicam ser não significativa a redução do tempo total do parto, quando se realiza a amniotomia. Não é procedimento de rotina, ficando sua indicação para os casos em que se necessita saber o aspecto do líquido amniótico, normalizar o triplo gradiente descendente e para a descida da apresentação fetal, na qual é necessário ter muito cuidado e boa mão para a crivotomia (realização de pequenos orifícios na bolsa das águas por meio de agulha longa). Em um trabalho de parto com boa evolução e boas condições fetais, não está indicada a amniotomia.<sup>13,14</sup>

Deve-se lembrar ainda que a amniotomia deveria ser evitada em casos de presença de HIV e hepatites B e C, para não aumentar o acesso fetal a essas doenças. Já a presença de GBS não é um impedimento para realizar a amniotomia.

### Anormalidade do trabalho de parto

É muito importante ter a evolução do parto sob controle. Estimar a hora do nascimento, mensurar sua progressão, revisar o tamanho do feto, ter atenção ao canal de parto e às medidas da pelve são fundamentais para o bom acompanhamento do trabalho de parto.



O bordo de colo residual que frequentemente se encontra quando se está próximo da dilatação completa deve receber atenção. Caso ultrapasse 30 minutos e se apresente edemaciado, deve-se pensar em variedades de posições posteriores ou em alguma dificuldade da descida da apresentação. Não é indicada a redução do colo pelos riscos de laceração e sangramento. A melhor conduta seria a mudança de posição da gestante ou o uso de instrumentos como a bola ou o cavalo e a espera de 1 hora a mais do que seria feito para uma variedade de posição anterior, sempre monitorando a avaliação da vitalidade fetal.

Instalação do partograma

Nesta avaliação da evolução do trabalho de parto, o partograma tem um valor fundamental. Graficamente, ele mostra a trajetória do feto e sua progressão, ou não, direcionando para uma conduta mais adequada. Na troca de plan-

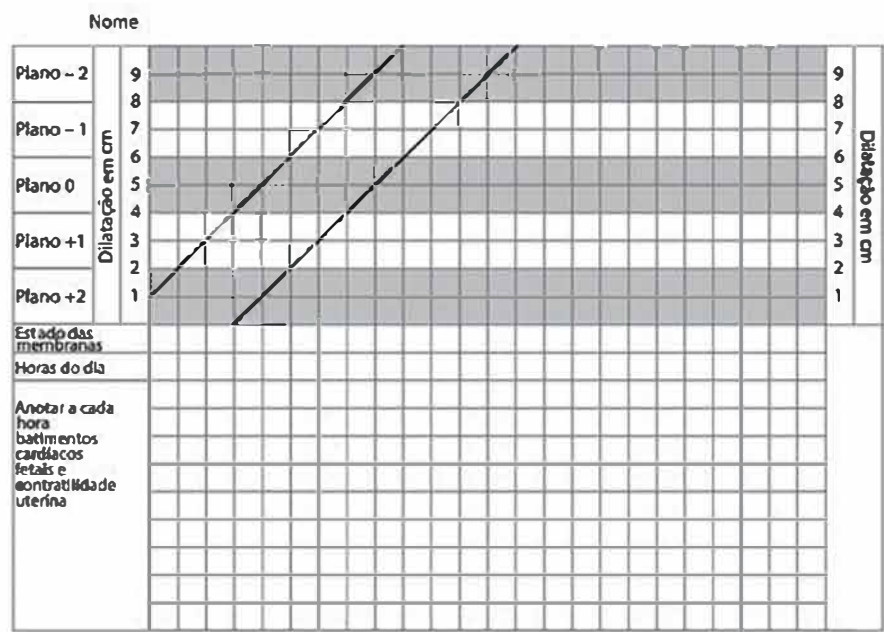


FIGURA 1 Partograma utilizado no Hospital São Lucas da PUC-RS.

tão, o partograma torna-se imprescindível, por sua clareza e facilidade de entendimento.

O momento de iniciar o partograma é fundamental, pois ele só se aplica na fase ativa do trabalho de parto. Portanto, é preciso ter uma evolução da cérvix uterina de, no mínimo, 1 cm em 1 hora para se poder colocá-lo em prática. Isso costuma acontecer com dilatações cervicais de 4 a 5 cm em diante. Adota-se o partograma fixo, no qual as horas são colocadas a partir do exato momento em que foi feita a avaliação da paciente, da contratilidade uterina, dos batimentos cardíacos fetais, da dilatação cervical e da altura da apresentação fetal no plano de DeLee.

### **Ultrassonografia e a obstetrícia**

#### **Método complementar indispensável**

O mundo se rendeu aos benefícios e às facilidades que a ultrassonografia trouxe para os obstetras. Método bem testado, inócuo para o feto e para a gestante, relativamente barato e de grande apelo popular, trouxe o feto para o “meio externo” antes mesmo do nascimento. Ao menos uma ultrassonografia na gestação deve ser solicitada (se uma só, ao redor de 20 semanas), mas uma em cada trimestre parece ser o consenso.

#### **Ultrassonografia e trabalho de parto**

Consagrada na gestação, a ultrassonografia no trabalho de parto ainda está engatinhando. Apesar disso, ter um aparelho de ultrassonografia no centro obstétrico permite avaliar a apresentação fetal, saber a noção mais exata da quantidade de líquido amniótico, estimar o peso do conceito com boa aproximação e inclusive usar o método para realizar um perfil biofísico fetal.

O uso da ultrassonografia para verificar variedades de posição fetal é mais recente e ainda pouco testado, mas trabalhos têm sido publicados abor-

dando esse tema, dando conta de que deve ser bastante útil, principalmente para as variedades de posições posteriores em que a bossa serossanguínea e o cavalgamento ósseo da cabeça fetal dificultam precisar como está o feto na pelve materna.

A limitação maior da ultrassonografia é ser operador-dependente, nada que com a repetição e o ensinamento adequado não se aprenda.

## **Distocias**

### **Parada secundária da progressão**

Quando em um trabalho de parto ativo houver a repetição da mesma dilatação por três ou mais toques vaginais, aguardado o tempo correto de avaliação, trata-se de caso de parada secundária da progressão fetal. Dois terços das vezes em que isso acontecer, trata-se de contratilidade uterina inconsistente, sem o triplo gradiente descendente, e 1/3 das vezes, de uma desproporção cefalopélvica (DCP).

Para se realizar o diagnóstico correto, é preciso saber como estão as contrações uterinas. Se estiverem, nessas 3 horas ou mais adequadas, com no mínimo três contrações fortes em 10 minutos, é um caso de DCP e a indicação de cesárea se impõe. Caso contrário, tem-se uma discinesia contrátil, e a ocitocina ou a amniotomia são as medidas mais adequadas para sua correção.

### **Líquido amniótico meconial**

A presença de líquido amniótico meconial é apenas um sinal de alerta e não um caso de situação fetal não tranquilizadora. É necessária atenção às respostas das avaliações que serão feitas nesse feto para se confirmar que se trata de sinal de alerta ou de início de algo mais importante.

O cuidado maior que se precisa ter é com o líquido meconial espesso, principalmente das gestações de 41 semanas ou mais, em que se pode ter uma

insuficiência placentária que pode ser agravada pela contratilidade uterina. O nascimento desses fetos com líquido meconial espesso precisa ser muito bem acompanhado e com imediata intervenção do neonatologista, para que a aspiração pulmonar de mecônio não ocorra ou seja minimizada. A imediata ligadura do cordão umbilical se impõe nesses casos com a transferência do recém-nascido para o neonatologista, que fará a imediata entubação e a aspiração necessária.

Deve-se ficar atento também para a irritabilidade da fibra uterina que pode advir da presença do mecônio espesso, podendo causar taquissístolia e até hipertonia uterina, resultando em situação fetal não tranquilizadora.<sup>15,16</sup>

### **Diagnóstico de situação fetal não tranquilizadora**

A constatação de situação fetal não tranquilizadora requer do obstetra atenção especial para tentar identificar a causa do problema e indicar a conduta mais adequada para a situação. Nem sempre a cesárea de urgência é a melhor indicação. Na maioria das vezes, em uma situação de eclâmpsia, a melhor conduta é a recuperação e a estabilização materna por meio do sulfato de magnésio, mesmo com bradicardia fetal por algum tempo. O feto terá tempo de recuperar sua provável acidose e nascer em melhores condições.

Deve-se lembrar sempre que a contratilidade uterina ficará a cada 2 minutos no período expulsivo, e o aparecimento de desacelerações intraparto do tipo I (DIP I) normalmente tem significado benigno.

Na presença de desacelerações variáveis, avaliam-se a decalagem (quando os batimentos fetais diminuíram) e a recuperação desses batimentos. Decalagens de até 40 bpm com recuperação rápida e feto reativo (boa variabilidade, com acelerações transitórias) são de cunho benigno, ficando as demais situações com diagnóstico de situação fetal não tranquilizadora.

Nos casos mais agudos, como descolamento prematuro de placenta, deve-se estar ciente de que o tempo máximo disponível para a retirada de um concepto com batimentos cardíacos abaixo de 90 bpm não passa de 5 minutos.

### **Encaminhamento à sala de parto**

O encaminhamento da paciente para a sala de parto ou a adoção da posição de parturição na própria sala de pré-parto requer observação e cálculo. A pergunta deve ser: quanto tempo essa paciente terá de período expulsivo? A resposta não é óbvia, pois a primiparidade ou multiparidade, as posições anteriores e posteriores e o tamanho fetal tornam esse tempo bastante variável.

De maneira geral, o período expulsivo não deve passar de 2 horas nas nulíparas em variedades de posição anteriores e de 1 hora para as múltiparas, nas mesmas condições. Em caso de posições posteriores, acrescenta-se 1 hora a mais para cada caso.

A altura da apresentação, nos planos de DeLee, também é parâmetro para ser bem observado ao se indicar a posição da paciente para o parto, pois os “puchos” esgotam a gestante, e eles só devem ser realizados quando a parturiente tem estímulo próprio para fazê-los. Uma orientação prática consiste em apenas estimular a paciente a realizar os “puchos” quando a vulva entreabrir e deixar aparente a cabeça fetal.

### **Considerações finais**

Trabalho de parto, por definição, é a presença de duas a três contrações regulares em 10 minutos com modificações plásticas significativas do colo uterino.

Os sinais vitais maternos e a vitalidade fetal devem ser avaliados na admissão, bem como o risco gestacional.

O exame especular deve ser realizado sempre que houver suspeita de ruptura da bolsa das águas e na queixa de sangramento vaginal.

Deambulação, ingestão de líquidos claros e presença do acompanhante são direitos das parturientes.

Ausculta fetal deve ser feita de hora em hora no risco normal e monitoração contínua no alto risco.

A dinâmica uterina deve ser constantemente avaliada e corrigida, se necessário. No caso de trabalho de parto ativo, pode-se oferecer a analgesia de parto para as parturientes que necessitarem desse recurso.

O partograma é um grande auxiliar na condução do trabalho de parto.

A ultrassonografia chegou para ficar, tanto no pré-natal como no centro obstétrico.

O posicionamento da paciente para o período expulsivo deve ser o mais tardio possível.

## Referências bibliográficas

1. Montenegro CAB, Rezende Filho J, Ringsven MK, Bond D. Obstetrícia fundamental. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
2. Reveiz L, Gaitán HG, Cuervo LG. Enemas during labour. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7:CD000330.
3. Basevi V, Lavender T. Routine perineal shaving on admission in labour. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11:CD001236.
4. Padfidi GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. Int J Clin Pharmacol Ther 2006; 44:57.
5. Singata M, Tranmer J, Gyte GM. Restricting oral fluid and food intake during labour. Cochrane Database Syst Rev 2013; 8:CD003930.
6. Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. Evidence-based labor and delivery management. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:445.
7. World Health Organization. Care in normal birth: a practical guide. Disponível em: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/who\\_frh\\_msm\\_9624/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/who_frh_msm_9624/en/); acessado em 29 de setembro de 2015.

8. Kemp E, Kingswood CJ, Kibuka M, Thornton JG. Position in the second stage of labour for women with epidural anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD008070.
9. Downe S, Gyte GM, Dahlen HG, Singata M. Routine vaginal examinations for assessing progress of labour to improve outcomes for women and babies at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD010088.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists, Number 70, December 2005 (Replaces Practice Bulletin Number 62, May 2005). Intrapartum fetal heart rate monitoring. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1453.
11. Chan WH, Paul RH, Toews J. Intrapartum fetal monitoring: maternal and fetal morbidity and perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1973; 41:7.
12. Bakker PC, Van Rijswijk S, van Geijn HP. Uterine activity monitoring during labor. *J Perinat Med* 2007; 35:468.
13. Smyth RM, Markham C, Dowswell T. Amniotomy for shortening spontaneous labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD006167.
14. Wei S, Wo BL, Qi HP, Xu H, Luo Z, Roy C et al. Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD006794.
15. Locatelli A, Regalia AL, Patregiani C, Ratti M, Toso L, Ghidini A. Prognostic value of change in amniotic fluid color during labor. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:5.
16. Greenwood C, Lalchandani S, MacQuillan K, Shell O, Murphy J, Impey L. Meconium passed in labor: how reassuring is clear amniotic fluid? *Obstet Gynecol* 2003; 102:89.

# 79 Hemorragia pós-parto

JOSÉ ELIAS SOARES DA ROCHA

## Introdução

A hemorragia relacionada com a gravidez pode ocorrer no período anteparto, intraparto ou no pós-parto. Classicamente, é considerada perda sanguínea pós-parto aceitável aquela que apresenta valores de até 500 mL após o parto vaginal (PV) e de até 1.000 mL após a cesárea (Figura 1).<sup>1,2</sup> Valores superiores aos citados serão considerados hemorragia pós-parto (HPP). Entretanto, esses valores numéricos de perda sanguínea já foram contestados em estudos nos anos 1970, nos quais a perda sanguínea média no PV supera 500 mL.<sup>3</sup> Por isso, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG)<sup>4</sup> tem preconizado que sejam adicionados diferentes critérios no diagnóstico de HPP, que inclui: queda no hematócrito superior a 10%, necessidade de transfusão sanguínea e instabilidade hemodinâmica materna. Por sua vez, a Organização Mundial da Saúde (OMS) define HPP como a perda sanguínea acima de 500 mL nas primeiras 24 horas pós-parto, incluindo também como critério diagnóstico a queda do hematócrito em 10%, perda sanguínea que possa causar tontura,



síncope, queda da pressão arterial (PA), taquicardia ou queda do débito urinário.<sup>5</sup> Qualquer que seja o critério diagnóstico utilizado, o fato é que a HPP é uma emergência obstétrica, que requer diagnóstico imediato e preciso, além de intervenção urgente e pertinente para cada caso.

Em todo o mundo, as complicações que ocorrem no ciclo grávido-puerperal são consideradas a principal causa de morte entre as mulheres em idade fértil. Estima-se que morram a cada ano 385.000 mulheres por consequência dessas complicações, sendo a HPP responsável por 25% dessas mortes, o que significa, em números absolutos, 89.500 óbitos maternos por ano.<sup>7</sup> Portanto, a HPP continua sendo um desafio para o obstetra do século XXI, em especial para aqueles dos países em desenvolvimento, como os da América Latina, nos quais se inclui o Brasil.



FIGURA 1 Hemorragia acetável após o parto do feto durante a cesárea e antes do secundamento.

Neste capítulo, serão abordados os principais aspectos que envolvem a perda sanguínea excessiva no período pós-parto, cujo principal objetivo é oferecer ao médico residente em formação de todo o Brasil noções básicas referentes a essa entidade obstétrica no que diz respeito ao diagnóstico, ao fator causal e ao tratamento adequado que possa ser efetuado por esse profissional de maneira rápida e eficaz e que certamente contribuirá para a redução da morbidade e da mortalidade materna no país.

### **Conceito**

A HPP será conceituada, aqui, considerando a cronologia referente ao parto em: 1) HPP recente, aquela que surge nas primeiras 24 horas após o parto; 2) HPP tardia, aquela relativa à sua presença após 24 horas e não mais que 45 dias. O critério utilizado para quantificar a perda sanguínea, por razões óbvias, não será o de mensurar o volume sanguíneo perdido, mas sim o critério das repercussões clínicas maternas determinadas pela perda sanguínea transvaginal após o PV ou a cesárea que traduzem a necessidade de transfusão sanguínea. Esse critério também é preconizado pela OMS<sup>2</sup> e pelo ACOG,<sup>4</sup> que levam em consideração as alterações que podem ser averiguadas com certa facilidade, como a queda do hematócrito superior a 10% no período pós-parto em relação àquele colhido na admissão da paciente, bem como as alterações hemodinâmicas clínicas maternas representadas por taquicardia, pulso filiforme, pele fria, hipotensão arterial, síncope, oligúria, etc., alterações que significam de modo objetivo HPP superior àquela aceitável para o período pós-parto.

### **Incidência**

A literatura tem divulgado uma frequência da HPP em torno de 4 a 6% de todos os partos.<sup>8,9</sup> Entretanto, em revisão sistemática que avaliou casos em

que houve a mensuração objetiva da perda sanguínea, a frequência foi de 10,6%, fato que evidencia uma subestimação da literatura sobre essa taxa.<sup>10</sup> A hemorragia é a maior causa evitável de morte materna no mundo, e isso no Brasil não é diferente. Estudo realizado no país mostrou que a HPP foi responsável por 41% das mortes maternas decorrentes de hemorragia em um período de 13 anos (1997-2009).<sup>11</sup> A taxa de transfusão sanguínea pós-parto realizada no centro obstétrico da Maternidade Escola do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas no ano de 2014 foi de 6,7% em um total de 2.667 nascimentos; portanto, semelhante à da literatura, e sobre a qual também não houve mensuração objetiva da hemorragia, podendo ser, a exemplo da literatura, uma incidência subestimada.

### **Mecanismo da hemorragia pós-parto**

Após o parto do feto e a expulsão da placenta (secundamento, Figuras 2 e 3), o útero passa um pequeno espaço de tempo relaxado e em seguida retornará a apresentar contrações da musculatura lisa (miotétrico). Essas contrações são valiosas pelo fato de promoverem o controle do sangramento na primeira hora pós-parto e assim, garantirem um processo de involução uterina ao longo do puerpério. Portanto, a contração uterina nesse período é o grande expoente do período pós-parto e do puerpério e responsável pela obliteração dos vasos sanguíneos miométriais e, associada aos trombos que se depositam sobre esses vasos lesados, fruto da dequitação, constitui o mecanismo miotrombótico fundamental na formação do globo de segurança de Pinard. A ausência desse mecanismo tem como consequência sangramento pós-parto excessivo com repercussão hemodinâmica materna significativa. Saliente-se que há outras possíveis causas de HPP associadas a outros mecanismos específicos e diferentes daquele descrito na atonia uterina. São elas: lacera-

ções do canal do parto, envolvendo o colo e a vagina, por ocasião da passagem do feto, seja nos casos de fetos macrossômicos ou na utilização de manobras intempestivas na extração fetal, assistência ao parto com utilização de instrumentos como fórceps, vácuo extrator, etc. Essas ações podem causar dano ao tecido do canal do parto, promovendo lesão vascular e, consequentemente, uma hemorragia além daquela esperada para o parto eutócico. Outros mecanismos incluem: a retenção de restos de cotilédones placentários ou membranas que impedem a contração adequada do miométrio, assim os vasos sanguíneos também não serão pinçados pela musculatura uterina e a HPP decorrente dos distúrbios da coagulação sanguínea.<sup>12</sup>



**FIGURA 2** Secundamento fisiológico, por meio do mecanismo de Baudeloque e Shultze com sangramento pós-parto aceitável.<sup>6</sup>



**FIGURA 3** Placenta dequitada, mostrando hemorragia pós-parto fisiológica (aceitável) com episiotomia.<sup>6</sup>

### **Fatores predisponentes**

São diversos os fatores que predispõem à HPP recente (até 24 horas) e à tardia (após 24 horas e menos que 45 dias). A hemorragia recente ou imediata pode ser consequência de causa iatrogênica por meio da operação cesariana, do uso do fórceps, do vácuo extrator, da episiotomia ou mesmo da laceração espontânea. Portanto, seja qual for a causa, pode ocorrer a solução de continuidade do períneo, da vagina, do colo uterino e do útero (rotura uterina). Alguns fatores inerentes ao parto também podem promover a HPP recente, como uso de ocitocina, promovendo contração uterina vigorosa com parto muito rápido, trabalho de parto prolongado (leva o sistema de miofibra uterina à exaustão) e entidades obstétricas que podem proporcionar sobredistensão

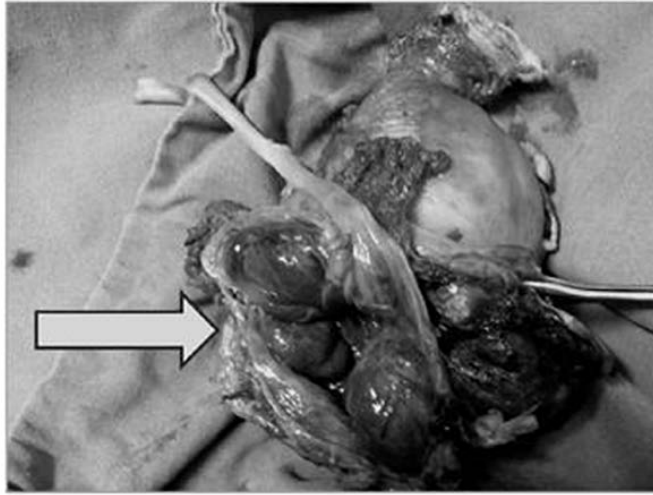
uterina, levando à hipotonia/atonia uterina. Estas são: gemelaridade, poli-dramnia e macrosomia fetal, além do descolamento prematuro da placenta (DPP) normalmente inserida, cujo mecanismo é a infiltração do miométrio pelo sangue, decorrente do descolamento placentário, causando edema local e alterando, assim, a unidade contrátil do útero, a miofibra uterina.<sup>13</sup> A retenção de restos placentários (cotilédones e membranas) e coágulos funciona como óbices à contração uterina adequada, conseqüentemente levando à perda sanguínea pós-parto excessiva, e, dessa forma, agem como fatores predisponentes para HPP. As desordens da coagulação sanguínea representadas pela coagulação intravascular disseminada (CIVD), conseqüente ao DPP, à disfunção hepática, à embolia do líquido amniótico e ao óbito fetal, também são fatores causais. As alterações plaquetárias representadas pela trombocitopenia, a disfunção hemorrágica hereditária (doença de Von Willebrand) e o uso de anticoagulante constituem um capítulo à parte nesse contexto. A placenta prévia, o acretismo placentário e a inversão uterina também contribuem com essa entidade hemorrágica pós-parto. Outra causa de HPP possível, entretanto menos frequente e decorrente de atonia uterina, é o uso de gases inalantes utilizados em anestesia geral.<sup>14</sup> Analisando as causas de HPP em um passado recente, observou-se que a atonia uterina ocupava o primeiro lugar como causa determinante de histerectomia periparto, diferentemente do que tem sido observado nos dias atuais nos países desenvolvidos, em que o primeiro lugar para essa indicação cirúrgica é a placenta prévia com acretismo placentário.<sup>15,16</sup> Levando em consideração essa mudança na gênese da HPP, mesmo que seja um achado observado em países desenvolvidos, deve-se ter atenção para essa possível causa (acretismo placentário) no Brasil, visto que esse achado requer diagnóstico acurado e conduta imediata e precisa na assistência ao secundamento (Figura 4). As causas de HPP tardias estão relacionadas principalmente com retenções de restos de cotilédones placentá-

rios, membranas, coágulos e processos infecciosos da cavidade endometrial e do miométrio (endometrite e miometrite, respectivamente).

### Diagnóstico

A base do diagnóstico da HPP consiste na avaliação clínica imediatamente após o parto e o secundamento. Deve-se atentar à avaliação da perda sanguínea no período intraparto, mesmo que de modo subjetivo, pois será importante para o médico-assistente fazer a associação entre essa perda sanguínea materna com aquela do período pós-parto. Portanto, a avaliação clínica pós-parto deve envolver os seguintes aspectos:

- a duração e o uso de instrumental no trabalho de parto;
- a avaliação clínica ampla da paciente;



**FIGURA 4** Placenta percreta. A seta mostra a face materna da placenta após sua invasão através da parede uterina, ultrapassando a serosa.<sup>17</sup>

- a avaliação dos sinais vitais (pulso, pressão arterial, temperatura, etc.) da paciente;
- o exame físico minucioso da paciente.

Estes quatro pontos avaliados permitirão a obtenção de respostas fundamentais para o diagnóstico da HPP e responderão alguns questionamentos fundamentais, como: o trabalho de parto foi prolongado? O parto foi distócico? A paciente encontra-se hemodinamicamente estável? De um modo objetivo, o diagnóstico da HPP, sempre que possível, deve ser realizado com a definição do provável agente causal, pois assim a conduta será direcionada especificamente e o resultado tenderá a ser favorável. Para facilitar a compreensão e a memorização das possíveis causas da HPP, aconselha-se recordar as entidades clínicas que iniciam com a letra T,<sup>18</sup> constituindo, portanto os quatro T, que representam:

- tono uterino anormal (hipotonia/atonia uterina);
- trauma (laceração do trajeto do parto);
- tecido (retenção de cotilédones/membranas);
- trombina (anormalidades da coagulação sanguínea).

A principal característica clínica da HPP é a hipovolemia materna decorrente da perda sanguínea, que geralmente é contínua e às vezes mimetiza um sangramento usual, mas que pode provocar grandes e consideráveis perdas sanguíneas.<sup>19</sup> Saliente-se que os efeitos da HPP são dependentes de dois fatores: a hipervolemia induzida pela gravidez e o volume sanguíneo antes da gravidez, aspectos que influem na alteração do pulso e da pressão arterial e podem mascarar a sintomatologia da perda sanguínea, falseando uma estabilidade hemodinâmica materna e fazendo a paciente perder grande volume sanguíneo com o passar do tempo. Outro fator que também influencia esse



diagnóstico é a presença de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, pois, nesses casos, a volemia aumenta apenas 10% acima do volume sanguíneo antes da gravidez,<sup>20</sup> aspecto que faz com que essas gestantes não suportem perdas sanguíneas, mesmo que moderadas (consideradas normais). Portanto, deve-se atentar às pacientes com pré-eclâmpsia que cursam com HPP, pois elas necessitam de diagnóstico rápido e tratamento imediato.<sup>19</sup>

### **Conduta**

A HPP requer um diagnóstico precoce e preciso, associado à conduta imediata e eficaz, cujo objetivo é atingir um resultado satisfatório, preservando a vida da puérpera. Entretanto, ao longo do tempo, a HPP tem deixado marcas dramáticas. A ineficácia da conduta tem ceifado vidas de mulheres de todas as classes sociais, inclusive já atingiu até a família real britânica, quando em 1817 a princesa Charlotte, filha única do rei George IV, morreu algumas horas após o parto, depois de um longo e difícil trabalho de parto assistido por um renomado obstetra da época, mas que era muito conhecido por não intervir imediatamente para corrigir o parto distócico. A consequência foi a morte da princesa por HPP. O caso sofreu grande repercussão na sociedade inglesa com severas críticas ao médico assistente, o que culminou com o suicídio do referido médico.<sup>19</sup>

Qualquer que seja a causa da HPP, o primeiro passo a ser seguido pelo médico assistente são medidas de cunho geral: conseguir um acesso venoso periférico adequado, realizar coleta de sangue para tipagem sanguínea e determinação do fator Rh, mensurar o hemograma completo, colocar cateter vesical de demora e verificar se existem condições normais de permeabilidade das vias aéreas superiores. Para a melhor compreensão do assunto, a conduta a ser abordada deve considerar a etiologia para cada caso específico.

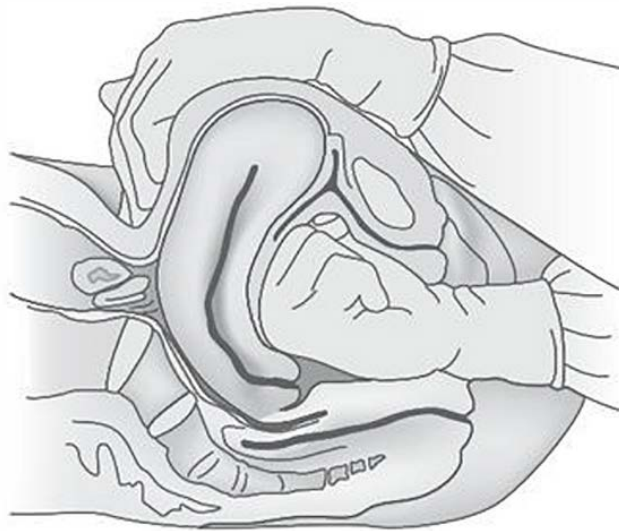
### Atonia uterina

Constatada a atonia uterina, a medida seguinte será a massagem uterina através da parede abdominal, podendo também ser realizada a compressão bimanual uterina (método de Amilton), com um punho colocado no fundo de saco anterior e a mão sobre o fundo uterino (Figura 5). A administração de ocitócicos tem como primeira escolha a administração de ocitocina na dose de 10 a 30 UI (média de 20 UI) em 500 mL de solução glicosada a 5%, iniciando com 20 gotas/min, até um máximo de 32 gotas/min. Com a utilização de bomba de infusão, devem-se administrar 20 UI (quatro ampolas de 5 UI), infundindo 10 mL/min, o que corresponde à dose de 400 mUI/min ou 0,4 UI/min. Essa dosagem corresponde ao dobro daquela preconizada para a indução ou a aceleração do trabalho de parto.<sup>19</sup> Os alcaloides derivados do esporão do centeio, também denominados derivados do ergot, representados pela ergonovina e pela metilergonovina, são opções no combate ao útero atônico, na dosagem de 0,2 mg, IM, em associação com a ocitocina, podendo ser repetida 12 horas após, se necessário. A utilização dos alcaloides do ergot deve ser evitada pela via intravenosa, pelo fato de promover elevação da pressão arterial, principalmente na paciente que cursou a gestação com pré-eclâmpsia.<sup>22,23</sup> Para alguns autores, os derivados do ergot seriam mais bem utilizados por ocasião da falha da ocitocina,<sup>22,23</sup> afirmações que não mais se sustentam à luz das evidências atuais, como a metanálise recente que comparou o uso da ocitocina com os alcaloides do ergot no 3º estágio do parto para prevenir HPP. Esse estudo mostrou a superioridade da ocitocina em vários aspectos, como redução da perda sanguínea em mais de 500 mL no pós-secundamento (4º estágio do parto), dos efeitos colaterais e outros.<sup>24</sup> Outra classe de uterotônico derivado da prostaglandina surgiu nos anos de 1980, com o carboprost trometamina, um derivado  $F_{2\alpha}$  logo evitado pelo significativo broncoespasmo que produz como efeito colateral.<sup>25</sup> Atualmente,

um derivado da prostaglandina E1, representado pelo misoprostol, ganhou espaço na prática obstétrica, sendo utilizado na maturação do colo uterino, na indução do trabalho de parto e na eliminação de restos ovulares e de feto morto retido. Sua eficácia para combater a HPP é inferior à da ocitocina e a dos derivados do ergot.<sup>18</sup>

### Lesões do canal do parto (hemorragia cirúrgica)

A HPP denominada cirúrgica é aquela que surge em decorrência de incisões, lacerações, rotura de vasos, rotura de vísceras, como consequência do trauma do parto espontâneo ou instrumental e da cesárea. Essas lesões são representadas por rotura de colo uterino, vagina, períneo, bexiga, reto e outros órgãos próximos ao útero, e até mesmo distantes, como o fígado. Uma vez contraído o útero, mas persistindo um sangramento transvaginal abun-

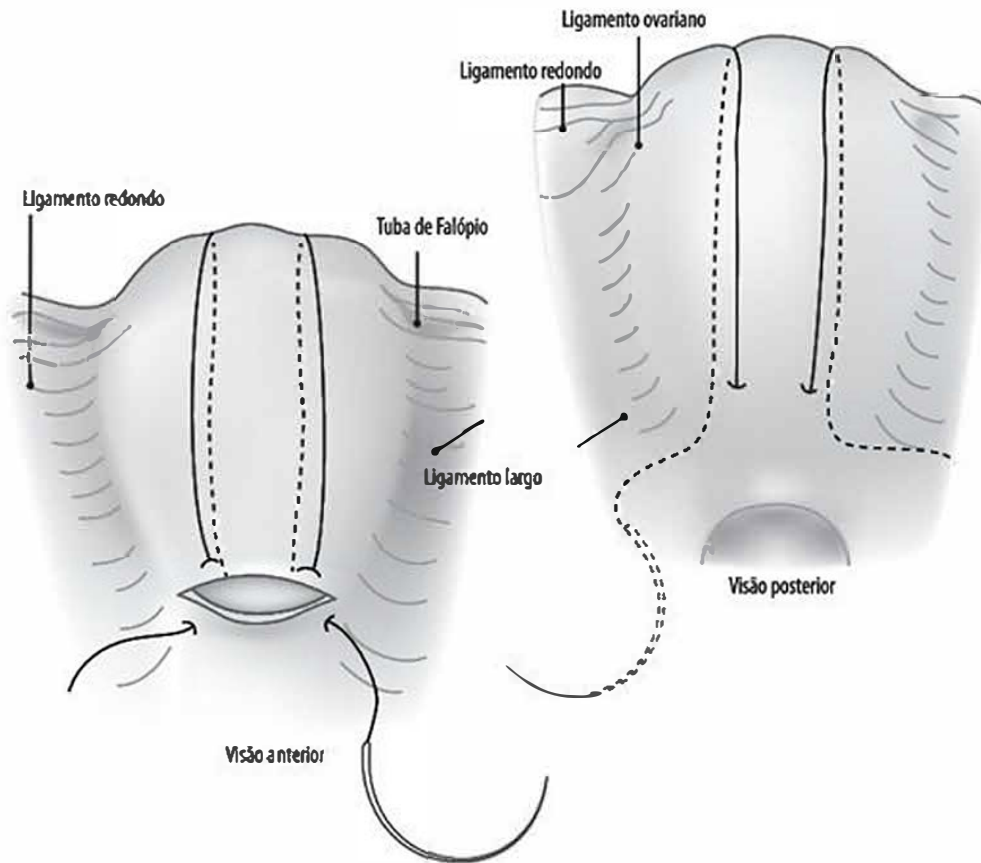


**FIGURA 5** Compressão bimanual do útero (método de Amilton), uma mão fechada (punho) colocada no fundo do saco anterior e a outra mão faz pressão sobre o fundo e corpo uterino, as paredes uterinas colabam.<sup>26</sup>

dante, é mandatória a revisão do canal do parto, em busca de uma possível lesão do trajeto.<sup>27</sup> A conduta diante desses casos, em linhas gerais, é realizar suturas, ligaduras e compressões de vasos, além da embolização de artérias e da histerectomia. A HPP decorrente de laceração que envolve o colo uterino e a vagina geralmente é bem controlada com a revisão do canal do parto e com a ajuda de um auxiliar e instrumental apropriado, expondo adequadamente o local da lesão. Sem dificuldade, procede-se à síntese, utilizando fio absorvível. O mesmo procedimento é realizado para as lesões que envolvem o períneo. Alguns casos de atonia uterina grave, que não respondem ao tratamento com ocitócicos, com massagem uterina ou com a compressão bimanual do útero, podem ser tratados cirurgicamente como alternativa à histerectomia, por meio de técnica cirúrgica descrita, em 1997, por B-Lynch et al.<sup>28</sup> Essa técnica original consiste em sutura compressiva do útero no sentido longitudinal com dois fios absorvíveis cromados dois zeros, envolvendo o corpo uterino em suas porções anterior e posterior, semelhante a um suspensório, com pontos que se iniciam e terminam na região da histerotomia e que, quando apertados, comprimem simultaneamente as paredes anterior e posterior do útero entre si. Sendo a indicação dessa técnica após um PV, a paciente deve ser submetida à laparotomia e à histerotomia (Figuras 6 e 7). Caso haja indícios de rotura uterina, a laparotomia exploradora é a melhor opção, fazendo-se um inventário da cavidade pélvica, tentando suturar se possível as lacerações existentes. Nos casos em que não houver possibilidade de conter o sangramento através da sutura, a histerectomia subtotal sempre é a melhor opção.<sup>29</sup>

### **Distúrbios da hemocoagulação**

Classicamente, a hemorragia decorrente de alterações dos fatores da coagulação tem como causa básica uma função plaquetária inadequada, a trom-



**FIGURA 6** Sutura compressiva do útero no sentido longitudinal com fios absorvíveis, envolvendo o corpo uterino em suas porções anterior e posterior, semelhante a um suspensório, com pontos que se iniciam e terminam na região da histerotomia.

Fonte: B-Lynch, 1997.<sup>26</sup>

bocitopenia ou um nível inadequado dos fatores da coagulação hereditário ou adquirido. Outro fator contribuinte para essa categoria de hemorragia é a perda sanguínea maciça após falha dos uterotônicos e/ou das suturas.<sup>30-32</sup> Aspecto importante no âmbito desse tipo de HPP é a associação entre algumas entidades obstétricas e o distúrbio da hemocoagulação representada

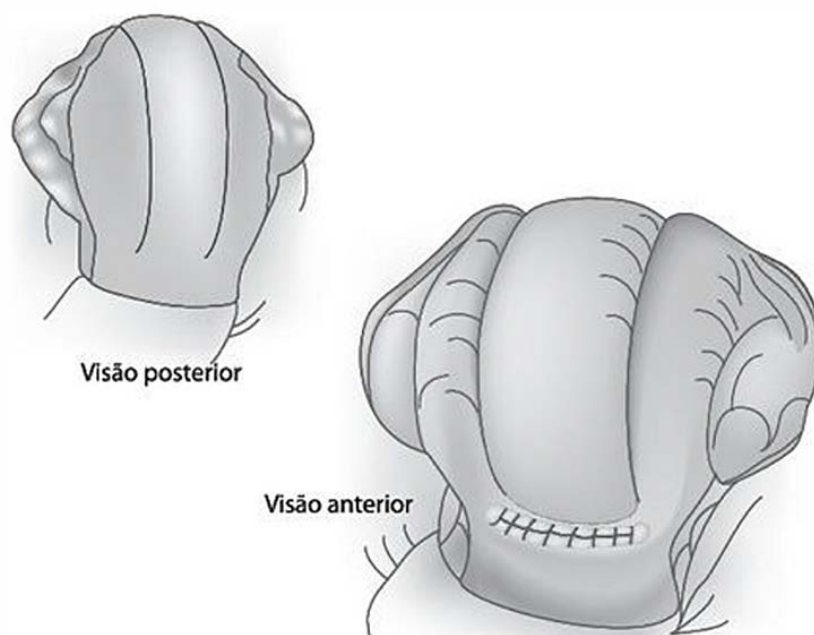


FIGURA 7 Aspectos visuais das regiões anterior e posterior do útero após a conclusão da cirurgia de B-Lynch.

Fonte: B-Lynch, 1997. <sup>26</sup>

pela síndrome HELLP,<sup>31</sup> DPP, placenta prévia e embolia do líquido amniótico.<sup>33</sup> Como a coagulopatia pode se instalar após o parto nos casos de HPP maciça, podendo ser uma consequência da hemodiluição ou da insuficiência hepática para sintetizar os fatores da coagulação, ou ainda consequência da CIVD, esses pontos são importantes nessa conduta. Portanto, a reposição volêmica com expansores do plasma (soluções cristaloides), que geralmente é prescrita pelo obstetra no primeiro atendimento, deve ser administrada com cautela para evitar a hemodiluição, que certamente é um adicional pernicioso no tratamento da HPP com essa etiologia. Outro aspecto é que a reposição dos fatores da coagulação é parte fundamental da terapêutica.<sup>34</sup> Por se tra-

tar de uma hemorragia com uma etiologia variada e com um núcleo central representado pelo distúrbio da hemocoagulação, a abordagem terapêutica deve ser multidisciplinar, com a intervenção do hematologista, do intensivista e do obstetra, sendo este último importante em casos de DPP, placenta prévia e outras possíveis entidades obstétricas causadoras de hemorragias maciças no período pós-parto.

### **Retenção de restos placentários e membranas**

A dequitação incompleta com a permanência de cotilédones e/ou membranas ovulares na cavidade uterina não tem sido uma causa frequente de HPP imediata, mas sim da HPP tardia. Muito raramente, um lobo placentário acessório, também denominado sucenturiado, pode permanecer retido na cavidade uterina após uma dequitação normal e, assim, promover HPP tardiamente. A conduta diante desses casos de retenções dos restos placentários deve iniciar muito antes do aparecimento da hemorragia, por meio da inspeção da placenta e das membranas logo após a dequitação, no intuito de observar se há alguma falta de cotilédone na face materna da placenta ou membranas incompletas. A integridade da placenta e das membranas dequitadas é entendida como a certeza da ausência de retenção de restos ovulares. Com a abordagem da paciente ocorrendo mais tardiamente e sem ter havido a oportunidade de realizar o exame da placenta imediatamente após o parto, a ultrassonografia tem prestado uma contribuição inestimável, pois pode demonstrar facilmente os restos placentários como imagem hiperecogênica, amorfa, ocupando a cavidade uterina, nas suas diversas localizações (Figura 8). Com a confirmação de retenção de fragmentos placentários, a remoção é realizada por meio da curetagem uterina evacuadora, com a paciente sob efeito de anestesia, dando preferência ao uso de cureta romba e pinça de Winter no ato do procedimento da remoção desse material.



FIGURA 8 Corte sagital do útero 24 horas pós-parto, mostrando imagem amorfa, hiperecogênica, localizada na cavidade uterina, que corresponde a restos de cotilédones placentários.<sup>6</sup>

### Inversão uterina

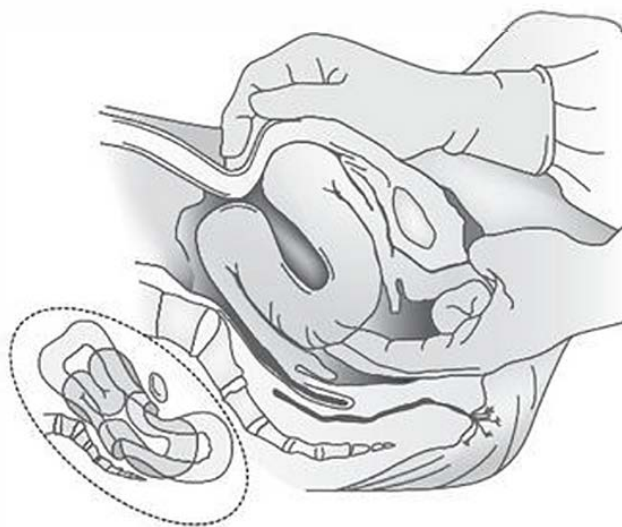
A inversão uterina é uma rara complicação obstétrica que pode ser parcial ou completa, podendo ou não a placenta ainda estar unida ao seu sítio habitual. Pode ser um processo agudo ou mais frequentemente crônico. A inversão uterina que ocorre imediatamente após o parto, em geral, é consequência da tração excessiva sobre o cordão umbilical, cursa com hemorragia acentuada e, não sendo tratada em tempo hábil, está associada com elevadas morbidade e mortalidade maternas. Sua conduta consiste em verificar se a placenta ainda se encontra aderida ou não; caso ainda esteja aderida, antes de ser retirada, é fundamental que a paciente já esteja recebendo volume intravenoso e anestésico halogenado inalatório para um bom relaxamento uterino. A partir de então, deve-se recolocar o fundo uterino invertido com uma pressão



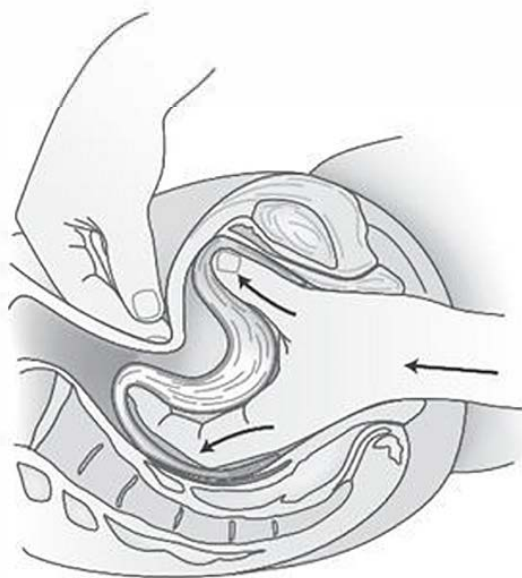
manual contínua, conhecida como manobra de taxe manual (Figuras 9 e 10). Geralmente, nos casos de inversão uterina, o tratamento é restrito à conduta citada acima; entretanto, em raros casos, formar-se-á um anel de constrição, que impedirá a reversão do útero pela taxe manual. O tratamento cirúrgico se impõe quando existe o referido anel de constrição, sendo necessária a laparotomia com incisão sobre esse anel para facilitar a reversão. Em seguida, pode ser aplicada uma sutura de tração no fundo uterino invertido ou realizada a cirurgia de Huntington<sup>19</sup> (Figuras 11 e 12), concluindo com a síntese da incisão sobre o anel constritivo.

### Hemotransfusão

Apesar de a transfusão sanguínea ser uma prática médica antiga, ainda não existem experiências clínicas consolidadas para conduzir a reposição sanguínea na HPP. Entretanto, nos casos de hemorragia grave, a reposição é semelhante a qualquer outro tipo de hemorragia maciça.<sup>27</sup> Com relação à indicação da hemotransfusão tomando como base os valores da hemoglobina (HB) e do hematócrito (HT), não existe um consenso. A literatura tem divergido, mas com uma margem pequena. Alguns autores afirmam que a transfusão deverá ser realizada na HPP quando o HT estiver abaixo de 25%.<sup>19</sup> Por sua vez, considerando o organismo não grávido, recentemente, a Unidade Militar de Trauma dos EUA na guerra do Iraque propôs a transfusão para os pacientes com HT abaixo de 21%. Aspecto interessante é que, atualmente, serviços de obstetrícia estão levando em consideração e aplicando para as mulheres com HPP o protocolo de transfusão sanguínea proposto e utilizado nas hemorragias maciças provocadas por traumas nas unidades militares, que vêm, ao longo do tempo, acumulando experiência com as sucessivas guerras vividas pelo exército americano.<sup>36</sup> Um fato concreto é que o obstetra é o primeiro profissional médico que lida com a HPP e, não raro, há necessidade de transfusão, aspecto que



**FIGURA 9** Conduta na Inversão uterina parcial. Fundo uterino invertido parcialmente é recolocado para seu local de origem com pressão manual contínua (taxe manual).<sup>26</sup>



**FIGURA 10** Complementação do tratamento da inversão uterina, por meio de pressão manual contínua (taxe manual).<sup>35</sup>



FIGURA 11 Inversão uterina. Cirurgia de Huntington, Irving e Kellogg. Primeiro tempo.<sup>35</sup>

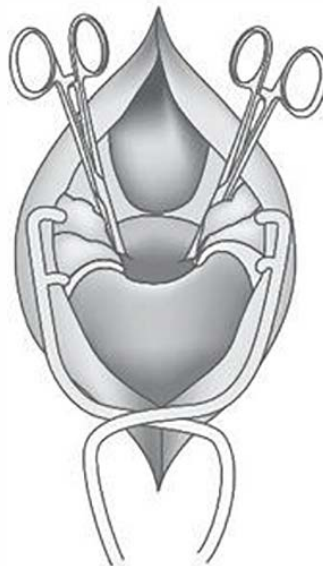


FIGURA 12 Inversão uterina. Cirurgia de Huntington, Irving e Kellogg. Segundo tempo.<sup>35</sup>

despertou o interesse de entidades importantes como a The California Maternal Quality Care Collaborative Task Force, que reuniu o melhor da prática de nove protocolos para HPP, oriundos da opinião de *experts* obstetras e hematologistas, culminando em alguns pontos comuns que facilitam a referida terapêutica:

1. Criação de uma parceria entre a equipe da obstetrícia e o serviço de transfusão para que ocorra rápida liberação de um "pacote de hemorragia obstétrica", que contém concentrado de hemácias, plaquetas, plasma e crioprecipitado.
2. Disponibilização de um local especializado que tenha hematologista ou médico especializado em transfusão para ser consultado quando necessário.



FIGURA 13 Inversão uterina. Cirurgia de Huntington, Irving e Kellogg. Terceiro tempo.<sup>35</sup>

3. Confeção de um protocolo em resposta à HPP, o qual é seguido e periodicamente avaliado. Ao mesmo tempo, realização de uma avaliação laboratorial da HB, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo parcial de tromboplastina (TPT) e fibrinogênio a cada 30 minutos até ocorrer a estabilização da paciente.<sup>37,38</sup> Outros tratamentos à base de fatores da coagulação podem ser utilizados por especialistas em transfusão sanguínea e envolvem fibrinogênio, fator recombinante VIIa, ácido tranexâmico e outros, cada um com suas especificidades, virtudes e incertezas.

Como ficou explícito na descrição deste capítulo, a reposição sanguínea e dos fatores da coagulação diante dos casos de HPP requer conhecimentos específicos e é mais bem conduzida por uma equipe especializada. O obstetra sempre será uma peça importante e útil nessa equipe, principalmente para reconhecer inicialmente o sangramento transvaginal pós-parto excessivo, manter contato com a equipe especializada da unidade de transfusão e ficar atento para diagnosticar e avaliar a necessidade de intervenções obstétricas/ginecológicas como a histerectomia pós-parto e outras. A ação de uma equipe médica constituída como anteriormente citado será de grande importância e fará grande diferença na assistência à mulher com HPP grave.

### Referências bibliográficas

1. Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, Wiggins KM. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. II Red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean section, and cesarean section and total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:1271-82.
2. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage; 2012. Disponível em: [www.who.int](http://www.who.int).
3. Gahres EE, Albert SN, Dodek SM. Intrapartum blood loss measured with Cr 51-tagged erythrocytes. *Obstet Gynecol* 1962;19:455-12.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):1039-47.
5. Royston E, Armstrong S (eds.). Preventing maternal deaths. Geneva: WHO, 1989.
6. Rocha JES. Maternidade Escola HU/UFAL, 2014.
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367(9516):1066-74.
8. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Howard BC, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after vaginal birth: an analysis of risk factors. *South Med J* 2005;98(4):419-22.
9. Combs CA, Murphy EL, Larios RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991;77(1):69-76.
10. Carroll G, Cuesta C, Abalos E, et al. Epidemiology of postpartum hemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(6):999-1012.
11. Souza ML, Laurenti R, Knobel R, Monticelli M, Brüggemann OM, Drake E. Mortalidade materna por hemorragia no Brasil. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2013;21(3):8 telas. Disponível em: [www.eerp.usp.br/rlae](http://www.eerp.usp.br/rlae).
12. Hennan A, Weinraub Z, Bukovsky I, Arieli S, Zabow P, Caspi E, et al. Dynamic ultrasonographic imaging of the third stage of labor: new perspectives into third-stage mechanisms. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(5):1496-9.
13. Alvarez H, Caldeyro-Barcia R. Fisiopatología de las contracciones uterinas y sus aplicaciones en la clínica obstétrica. *Mat Inf* 1954;13:11.
14. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(1):147-56.
15. Kwee A, Bots ML, Visser GH, Bruinse HW. Emergency peripartum hysterectomy: a prospective study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(2):187-92.
16. Smith J, Mousa HA. Peripartum hysterectomy for primary postpartum hemorrhage: incidence and maternal morbidity. *J Obstet Gynecol* 2007;27(1):44-47.
17. Lima BRD, Rocha JESR. Maternidade Escola HU/UFAL, 2012.

18. Quilnones JN, Uxer JB, Gogle J, Scorza WE, Smullan JC. Clinical evaluation during postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(1):157-64.
19. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Hemorragia obstétrica. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CV. (eds.). *Obstetrícia de Williams*. 23.ed. Porto Alegre: Artmed e McGraw-Hill Education, 2012. p.757.
20. Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA. The magnitude of hemocontraction with eclampsia. *Hypertension Preg* 2009;28(2):127-37.
21. Dewhurst J. *Royal confinements*. Nova York: St Martin's Press, 1980.
22. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000201.
23. Elbourne DR, Prendville WJ, Carroll G, Wood J, McDonald S. Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001808.
24. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (10):CD001808.
25. Dildy GA. *Postpartum hemorrhage*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1998.
26. *Williams Obstetrics*, 2010.
27. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 2010;375(9726):1609-23.
28. B-Lynch C, Coker A, Lawal A, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum hemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(3):372-5.
29. Nadisauskiene RJ, Kilucinskas M, Dobožinskas P, Kacerauskiene J. The impact of postpartum hemorrhage management guidelines implemented in clinical practice: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:21-6.
30. James AH, Paglia MJ, Gemshelmer T, Grotegut C, Thames B. Blood component therapy in postpartum hemorrhage. *Transfusion* 2009;49(11):2430-3.

31. Al-ZirqlI, Vangem S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *Br J Obstet Gynecol* 2008;115(10):1265-72.
32. Lenox C, Marr L. Scottish Confidential Audit of Severe Maternal Morbidity. 7<sup>th</sup> Annual Report. Edinburgh, 2011. p.1-42.
33. Abenhalm HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(1):e41-8.
34. Cotton BA, Guy JS, Morris JA, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006;26(2):115-21.
35. Lee. *Obstetrícia Operatória* Brlquet, 1979.
36. Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Vile M, Goodnough LT. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion* 2007;47(9):1564-72.
37. Bingham D, Lyndon A, Lagrew D, Main EK. A state-wide obstetric hemorrhage quality improvement initiative. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2011;36(5):297-304.
38. Lagrew D, Lyndon A, Main EK. Obstetric hemorrhage toolkit: Improving health care response to obstetric hemorrhage. California Maternal Quality Care Collaborative website, 2011.

## Agradecimentos

Ao Professor Manoel Calheiros Silva, à Dr<sup>a</sup>. Lucia de Fátima Guimarães Santos Amorim e ao Dr. Antônio Sergio de Souza Lima, pelas inestimáveis colaborações prestadas por esses valorosos profissionais.



# 80 Coagulação intravascular disseminada e choque na gravidez

FLÁVIA CUNHA DOS SANTOS

CARLOS ANTONIO BARBOSA MONTENEGRO

JORGE REZENDE FILHO

## Introdução

A gravidez normal está acompanhada por alterações dramáticas nos sistemas de coagulação e fibrinolítico, nos quais se comprovam aumento em alguns dos fatores pró-coagulantes, particularmente o fibrinogênio, e supressão na fibrinólise. Essas alterações, associadas ao acréscimo no volume sanguíneo, ajudam a combater os malefícios da hemorragia decorrente da separação da placenta, mas são secundárias ao processo da contratura miometrial que susta o sangramento na ferida placentária. Por outro lado, a gestante fica vulnerável ao estado de coagulação intravascular e tromboembolismo. Emergências obstétricas relacionadas à hemostasia são estimadas em 1 a 5% de todos os casos de coagulação intravascular disseminada (CID) em países com mais recursos e uma grande proporção de casos de CID em países com poucos recursos.<sup>1,2</sup>

Definição

CID é a aceleração do processo de coagulação com utilização dos diversos fatores plasmáticos e das plaquetas, obstrução da microcirculação por trombos de fibrina e ativação secundária do sistema fibrinolítico (Figuras 1 e 2).<sup>3</sup>

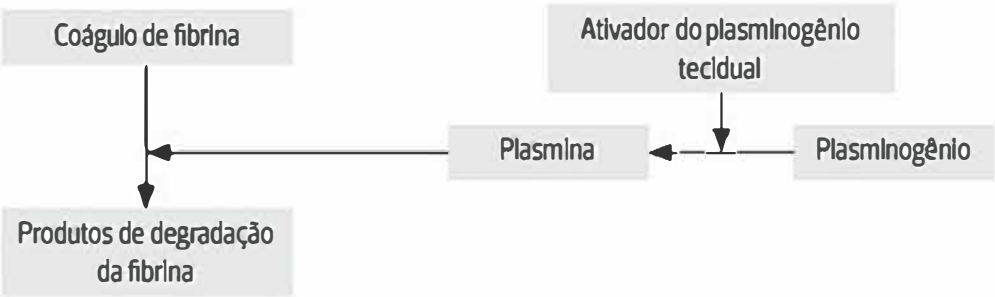


FIGURA 1 Sistema fibrinolítico (simplificado).

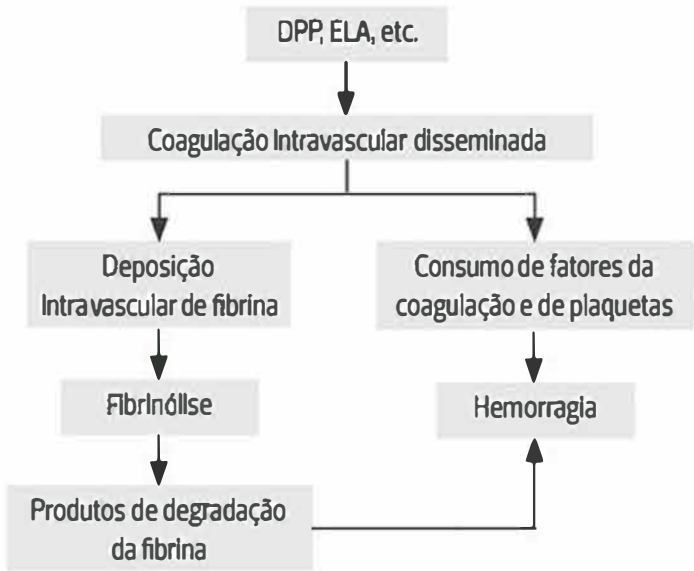


FIGURA 2 Coagulação Intravascular disseminada: fatores obstétricos desencadeantes e possíveis consequências. Os produtos de degradação da fibrina desempenham intensa atividade anticoagulante, assim como depressora do coração e do miométrio.

DPP: descolamento prematuro da placenta; ELA: embolia por líquido amniótico.

### Quadro clínico e diagnóstico

É dominado por hemorragia vaginal contínua, intensa ou moderada, durante ou após o parto. Concomitantemente, podem aparecer gengivorragias, epistaxes, hemorragias do tubo digestivo, equimoses, hematomas ou sangramento nos locais de punção. A hemorragia é de tipo peculiar, porque não se formam os habituais coágulos, mantendo-se o sangue liquefeito. A incoagulabilidade só pode ser observada no ato cirúrgico, sobretudo no decurso da cesárea, pelo sangramento abundante, em lençol, dos pequenos vasos e dos pontos de penetração da agulha de sutura. Em pouco tempo, instala-se o estado de choque hemorrágico, com suas características e consequências sintomatológicas.

### Diagnóstico diferencial

Estão entre os casos de diagnóstico diferencial: reação transfusional, microangiopatia trombótica primária, doença de von Willebrand, síndrome antifosfolípide, tromboembolismo pulmonar, trombocitopenia induzida pela heparina.

### Exames complementares

Os testes de rastreamento rápidos da falência hemostática incluem teste de observação do coágulo (teste de Weiner), tempo de trombina, dosagem de fibrinogênio e contagem de plaquetas.

O teste de observação do coágulo avalia com singeleza o nível de fibrinogênio.<sup>4</sup> Consiste em retirar 5 mL de sangue do paciente e colocá-lo em tubo de ensaio. Normalmente, o sangue coagula-se em 8 a 10 minutos e permanece intacto. Se a concentração de fibrinogênio for baixa, geralmente menor de 150 mg/dL, o sangue não se coagulará ou, se o fizer, sofrerá lise parcial ou completa em 30 a 60 minutos.<sup>4</sup>

O critério diagnóstico da CID que foi proposto pela International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) vale-se dentro do sistema de contagem

da utilização do tempo de protrombina (TP), contagem de plaquetas, fibrinogênio e D-dímero, que são avaliados e recebem pontuação de 0 a 3. A contagem total < 5 representa CID não declarada, e a contagem  $\geq 5$ , CID declarada.<sup>5</sup>

A Japanese Association for Acute Medicine Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DDIC) desenvolveu um escore que considera pontuação  $\geq 4$  consistente com CID.<sup>6</sup>

- 1 ponto para contagem de plaqueta entre 80.000 e 120.000/mcL, 3 pontos para < 80.000/mcL;
- 1 ponto para produto de degradação da fibrina  $\geq 10$  e < 25 mg/L, 3 pontos para  $\geq 25$  mg/L;
- 1 ponto para PTT (paciente/valor normal)  $\geq 1,2$ ;
- 1 ponto para critério de síndrome inflamatória sistêmica  $\geq 3$ .

### Tratamento

O estado circulatório da paciente é mais importante que as alterações da coagulação na grande maioria dos casos de CID de pequena e média gravidade. O primeiro cuidado é prevenir ou combater o choque e repor, em volume adequado, o sangue perdido. Deve-se administrar do plasma como soluções cristaloides (Ringer lactato), 2 a 3 vezes o volume estimado das perdas sanguíneas, que permanecem menos tempo no compartimento vascular. Esse tratamento é emergencial, enquanto se aguarda a administração dos componentes sanguíneos. Em virtude de sua dificuldade de obtenção, dificilmente é administrado sangue total fresco (12 a 24 horas). O plasma fresco congelado contém todos os fatores da coagulação necessários e pode ser armazenado por até 1 ano. Para cada 1 unidade de plasma fresco congelado são dadas 4 a 6 unidades de concentrado de hemácias. O concentrado de plaquetas pode ser utilizado em situações de muito baixa concentração (< 20.000 mL/mm<sup>3</sup>), embora raramente seja requerido em adição ao plasma fresco congelado. O

crioprecipitado, embora mais rico em fibrinogênio do que o plasma fresco congelado, está desprovido de antitrombina e expõe a paciente a mais doadores, com seus possíveis efeitos ominosos. Há quem o proponha se o fibrinogênio for  $< 100$  mg/dL e houver indicação de cirurgia. Todavia, o mais importante componente hemostático do parto é a contração do miométrio. Vale lembrar que o parto vaginal exige menos dos mecanismos hemostáticos do que a cesariana. Em caso de parada cardiorrespiratória, está indicado o parto imediato para melhorar o prognóstico neonatal. Se o tempo decorrido entre a parada cardíaca e o parto for de até 5 minutos, 90% dos bebês nascem sem comprometimento neurológico. Na retenção de ovo morto, quando o parto está indicado, recomenda-se a ruptura das membranas, em função do risco de parto precipitado e de embolia de líquido amniótico. A transfusão de sangue tem pouco ou nenhum efeito na hipotensão em comparação com os benefícios vistos nas emergências obstétricas complicadas pela CID e acompanhadas de choque hipovolêmico. A eliminação da infecção uterina permanece como o agente mais importante do tratamento, vale dizer, terapia antibiótica intensa acompanhada por esvaziamento do conteúdo uterino. Se o útero estiver vazio e contraído, não há risco indevido de sangramento importante do local placentário. Aqui, também, se houver evidência de CID, a heparina pode ser útil, mas seu uso é controverso.

### Tratamento particularizado

Em caso de feto morto no descolamento prematuro da placenta (DPP), o parto vaginal deve ser induzido rapidamente. Se o parto não puder ser estimulado, mesmo com o feto morto pode-se indicar a cesariana que seria realizada não sem antes recuperar a hemostase materna. Se o DPP for pequeno e o feto ainda estiver vivo, impõe-se a cesárea. Mesmo nos casos de extravasamento de sangue pelo útero (útero de Couvelaire), o miométrio geralmen-

te não está comprometido, e a contração é eficiente após a retirada do feto, da placenta e do coágulo retroplacentário. As anestésias de condução estão contraindicadas: agravam a hipotensão e podem determinar sangramentos. O tratamento da embolia por líquido amniótico (ELA) é puramente de suporte e consiste na administração de solução de cristaloides, agentes pressores (noradrenalina IV), reanimação cardiopulmonar, plasma fresco congelado, concentrado de hemácias, uterotônicos (derivados do ergot, misoprostol retal), tamponamento e balão intrauterino.

## **Choque**

### **Introdução**

O choque, particularmente o hemorrágico, é uma das principais causas de mortalidade materna, especialmente nos países em desenvolvimento. Embora menos de 2% das mulheres necessitem de cuidados intensivos durante a gravidez e o período periparto, a mortalidade tanto materna quanto fetal é alta quando a gestante é admitida em um centro de tratamento intensivo.<sup>7-11</sup>

### **Definição**

O choque é uma condição de profundo distúrbio hemodinâmico e metabólico, caracterizada por insuficiência do sistema circulatório em manter adequada perfusão aos tecidos.<sup>7</sup> Em Obstetrícia, podem-se enumerar várias causas que podem levar a um estado de colapso materno, como embolias, hemorragias, eclâmpsia e sepse (Figura 3).

### **Quadro clínico e diagnóstico**

É muito importante reconhecer precocemente o choque, pois a recuperação do equilíbrio fisiológico só é possível nas primeiras fases. Ultrapassados esses estágios, as alterações tornam-se irreversíveis, resistentes a toda terapêutica.

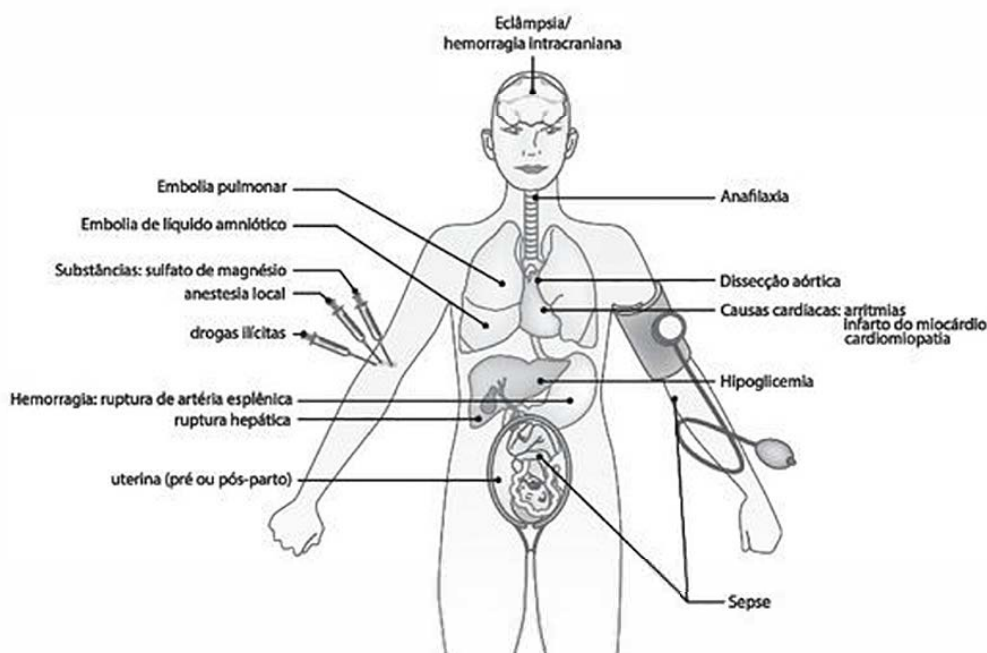


FIGURA 3 Causas do colapso materno.

No parto vaginal normal, a paciente perde cerca de 500 mL de sangue e na cesariana, 1.000 mL. A grávida, saudável, a termo, pode perder 1.000 mL de sangue sem distúrbio hemodinâmico significativo nem redução subsequente dos níveis de hemoglobina.

O diagnóstico do choque hemorrágico é óbvio quando a hemorragia é externa. A estimativa visual, todavia, não é adequada, pois subestima 50% do sangramento. A hemorragia interna é muito mais difícil de apurar.

Metade a 2/3 dos casos de hemorragia anteparto são decorrentes de DPP ou placenta prévia.

Os sinais e sintomas clínicos da paciente dão indícios da quantidade de sangue perdido e da sua capacidade em lidar com o sangramento. Perda de 10 a 15% do volume sanguíneo geralmente não altera a pressão sanguínea,

mas pode causar leve taquicardia e hipotensão ortostática (choque leve). Há vasoconstrição do leito vascular do tegumento e da musculatura, e a paciente torna-se pálida, sente-se fraca e apresenta a pele fria.

Quando a perda sanguínea alcança 15 a 30% do volume sanguíneo, há ligeira queda da pressão sistólica, taquicardia e sensação de sede, em adição a fraqueza (choque moderado). O corpo responde pela redução do fluxo de sangue aos intestinos e aos rins, resultando em oligúria.

Perda de sangue maior que 30 a 40% pode determinar diminuição da pressão sistólica para 80 a 60 mmHg ou menos. A hipotensão resulta em perfusão deficiente do coração e do sistema nervoso central. Além de palidez e oligúria, a paciente apresenta-se confusa, inquieta e exibe alterações no eletrocardiograma (choque grave). Além da pressão arterial, do pulso e do volume urinário, a pressão venosa central (PVC) é um parâmetro muito utilizado para caracterizar o quadro de choque e avaliar os resultados terapêuticos. A medida da pressão existente nas grandes veias de retorno ao coração é importante para avaliar a hemodinâmica dos pacientes em choque, pois reflete o estado da volemia em relação à bomba cardíaca. A PVC varia diretamente com o volume sanguíneo e indiretamente com a eficácia da bomba cardíaca. PVC abaixo de 8 cmH<sub>2</sub>O já indica hipovolemia, e níveis superiores a 14 a 15 cmH<sub>2</sub>O podem significar bomba cardíaca insuficiente ou hipervolemia.

O conhecimento do volume urinário é fundamental, constituindo-se no melhor sinal para avaliar a perfusão de sangue nos tecidos. Diurese menor que 25 a 30 mL/hora indica oligúria e reflete hipoperfusão visceral. Não se deve confundir a oligúria do choque com a da insuficiência renal aguda. A necrose tubular dos rins é tardia, muitas vezes 24 horas após o acidente isquêmico. Na insuficiência renal aguda, a oligúria não cede, mesmo após correção do distúrbio hemodinâmico.



### Exames complementares

Ecocardiograma materno (avaliação do débito cardíaco), PVC e saturação de oxigênio venoso ( $SvO_2$ ) são fundamentais para individualizar os tipos de choque e orientar o tratamento. A ultrassonografia de emergência é muito útil para diagnosticar a placenta prévia; no DPP, o coágulo retroplacentário só é visualizado em 25% dos casos. Entre os exames hematológicos estão: hemograma completo, prova cruzada e testes de coagulação; e entre os bioquímicos: creatinina, lactato e eletrólitos plasmáticos. A cardiotocografia (CTG) normal é indicativa de que a paciente não apresenta choque grave. A ultrassonografia abdominal pode diagnosticar o hematoma subcapsular do fígado (síndrome HELLP) e a hemorragia intraperitoneal.

### Tratamento

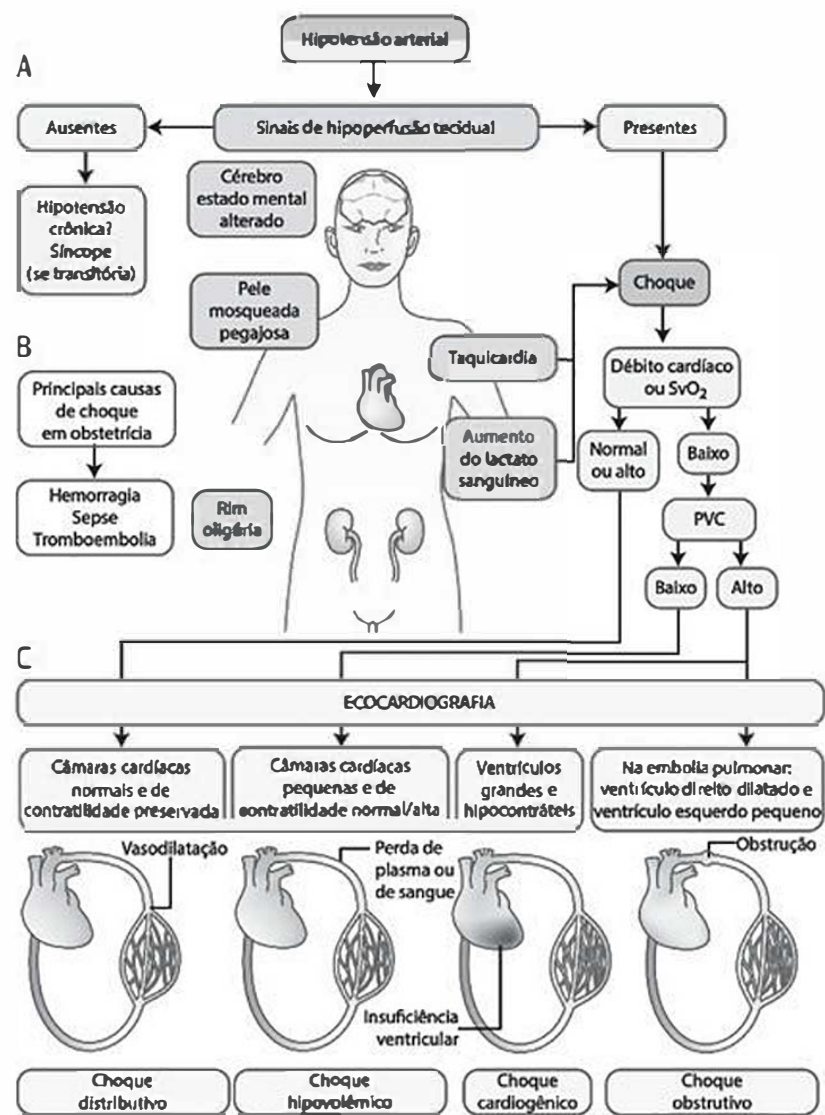
Dois aspectos fundamentais norteiam o tratamento do choque obstétrico: atender à regra VIP – *ventilation* (administração de oxigênio), *infusion* (reanimação líquida), *pump* (administração de agentes vasoativos) – e assegurar a hemostase, tratando a causa cirúrgica do sangramento ou corrigindo a coagulação com fatores sanguíneos. Características do tratamento são discutidas a seguir.

O acesso venoso deve ser feito com agulha de grosso calibre (14G) e cateter venoso central, para infusão de líquidos e de agentes vasoativos. A reanimação líquida é a mais importante indicação terapêutica do choque hemorrágico e deve ser imediatamente iniciada por meio de soluções cristaloides: Ringer lactato e solução salina fisiológica (0,9%). A reposição será generosa, sabendo-se que apenas 20% da solução cristalóide permanece na circulação. Restituir a pressão arterial média no nível de 60 a 70 mmHg é o objetivo inicial, mas o nível deve ser ajustado para restaurar a perfusão tecidual medida pelo estado mental e pela aparência da pele. O volume e a velocidade da

reposição volêmica também podem ser avaliados por PVC de 6 a 10 cmH<sub>2</sub>O (ou 3 a 6 mmHg com transdutor eletrônico), hematócrito  $\geq$  30% e volume urinário  $>$  30 mL/hora. A principal complicação da reposição líquida excessiva é o edema de pulmão. Os componentes sanguíneos devem suceder imediatamente às soluções cristaloides por meio do plasma fresco congelado (fatores da coagulação) e do concentrado de hemácias. Muitas vezes, na emergência extrema, administra-se sangue de doador universal (O Rh-negativo), o que não está isento de complicação. Se a hipotensão for grave e não ceder mesmo após a administração de líquidos, o uso de vasopressor pode estar indicado, pelo menos temporariamente, sendo retirado quando a hipovolemia for corrigida. A preferência é pela noradrenalina, predominantemente um alfa-adrenérgico, com modesta ação beta-adrenérgica capaz de ajudar a manter o débito cardíaco. A dose é de 0,1 a 2,0 mcg/kg/minuto. Pode-se recorrer a agentes inotrópicos como a dobutamina e a ventilação assistida (entubação endotraqueal) e a oxigenioterapia, monitoradas pelo lactato sanguíneo  $<$  1,5 mmol/L e pela SvO<sub>2</sub>  $>$  70%. Com relação à posição da paciente, usa-se o decúbito lateral de 15 a 30° para evitar a compressão da veia cava inferior e da aorta pelo útero grávido. Deve-se dar importância também ao tratamento da condição subjacente. Se o sangramento é da cavidade uterina e o suficiente para determinar hipovolemia, o parto deve ser deflagrado independentemente da maturidade fetal. No caso de DPP com feto morto, o melhor é o parto vaginal, acelerado pela amniotomia. Se a cesárea for a exigência, no caso de placenta prévia ou de sofrimento fetal, é preciso corrigir possíveis defeitos da coagulação (Figura 4).

### Prognóstico e prevenção

No primeiro plano dos efeitos patológicos está o rim. Com a diminuição da pressão sanguínea, abaixo de 80 mmHg, instala-se oligúria, causada pela



**FIGURA 4** Avaliação inicial dos estados de choque. **A.** Avaliação inicial da paciente. **B.** Principais causas de choque em obstetrícia. **C.** Representação esquemática dos 4 principais tipos de choque. O algoritmo inicia-se com a forma mais comum de apresentação (i.e., a hipotensão arterial), mas muitas vezes ela é mínima ou mesmo inexistente.

PVC: pressão venosa central; SvO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio venoso misto.

Fonte: adaptada de Vincent e DeBacker, 2013.

pressão de filtração insuficiente. A anóxia dos rins é tão acentuada que determina necrose tubular, sobrevivendo a insuficiência renal aguda. Descrevem-se, nas mesmas circunstâncias, lesão isquêmica e necrose do lobo anterior da hipófise, o que constitui a síndrome de Sheehan. A hipófise normal aumenta de volume na gravidez, à conta da hiperplasia das células lactóforas, e por isso é suscetível a lesão após grave hemorragia do pós-parto. Classicamente, o principal sintoma é a incapacidade de lactação/amenorreia e graus variáveis de insuficiência hipofisária anterior. O diabetes insípido não é usual. No pulmão, observa-se o quadro denominado síndrome de angústia respiratória aguda (SARA). Na gravidez, o choque determina redução na perfusão e na oxigenação placentária, levando a sofrimento e morte fetal. A ausência do sofrimento fetal é sinal de que o choque materno não é muito acentuado.

### Caso clínico

Paciente MCSB, 18 anos, branca, estudante, pais vivos e saudáveis. Refere moléstias comuns à infância, vacinas em dia, nega transfusão, diabetes, hipertensão, DST, tuberculose, tabagismo e uso de drogas ilícitas. Etilista social. Primigesta, 25 semanas de gestação, foi à maternidade com PA 160 × 100 mmHg e queixa de cefaleia. Fez uso de hidralazina venosa que normalizou a PA e foi liberada. Retornou ao pré-natal com PA 150 × 100 mmHg, e o médico iniciou metildopa 250 mg a cada 8 horas. Apresentou edema e proteinúria de 300 mg/24 h. Com 35 semanas de gestação procurou a maternidade com cefaleia, dor abdominal importante, sangramento transvaginal vermelho-escuro e PA 170 × 110 mmHg. Ao exame pélvico, colo centralizado, 100% apagado, dilatado 4 cm, apresentação cefálica fixa, bolsa íntegra protusa, útero lenhoso, doloroso à mobilização, batimentos cardíofetais (BCF) inaudíveis ao sonar. Ao diagnóstico de DPP, o obstetra decidiu operar a paciente. Durante a cirurgia foi extraído concepto feminino, sem sinais vitais, entregue

à neonatologia. A placenta estava completamente descolada salientando-se cratera na face materna e hematoma retroplacentário. Após a histerorrafia, o útero apresentou atonia e coloração branco-marmórea. Nesse momento, e permanecendo o sangramento uterino atônico, o obstetra optou por realizar histerectomia-cesárea. Durante o procedimento, o anestesista comunica à equipe cirúrgica que a paciente está oligúrica, hipotensa e sangra pelos orifícios de punção. A paciente foi para o CTI, recebeu solução cristaloide, concentrado de hemácias e plasma fresco congelado. Evoluiu com óbito 40 horas após a cesárea.

Diagnóstico clínico: descolamento prematuro de placenta complicado com útero de Couvelaire, insuficiência renal e CID.

Tratamento: massagem uterina, ocitocina venosa e misoprostol via retal.

Conclusão: não havia necessidade de realização de cesárea. O parto poderia ter sido induzido por rotura das membranas. A cesariana piorou a hemorragia e o consumo dos fatores de coagulação. A histerectomia-cesárea nem sempre é indicação nos casos de útero de Couvelaire, pois a maioria deles admite conduta conservadora caso a atonia uterina seja corrigida.

### **Considerações finais**

- Em obstetrícia, a CID pode apresentar-se de duas maneiras distintas: aguda por DPP, ELA, retenção de ovo morto ou infecção intrauterina e crônica (pré-eclâmpsia).
- Há consumo de fibrinogênio e de inúmeros fatores de coagulação, assim como das plaquetas. A fibrinólise é consequência da coagulação exaltada.
- A CID é sempre fenômeno secundário ao evento obstétrico que determinou o consumo de fibrinogênio e de inúmeros fatores de coagulação, assim como das plaquetas. A fibrinólise é consequência da coagulação exaltada.

- O quadro clínico é dominado por hemorragia vaginal contínua, intensa ou moderada, durante ou após o parto. Concomitantemente podem aparecer gengivorragias, epistaxes, equimoses, hematomas ou sangramento nos locais da punção. A hemorragia é do tipo peculiar porque não é acompanhada dos habituais coágulos.
- Na CID aguda, os testes diagnósticos indicados são contagem de plaquetas, tempo de trombina, concentração de fibrinogênio e teste de observação do coágulo.
- A terapia de reposição é idêntica à da hemorragia obstétrica maciça, haja ou não CID.
- O tratamento da CID depende fundamentalmente da resolução do problema obstétrico.
- O tratamento dos distúrbios da coagulação é feito, fundamentalmente, com concentrado de hemácias e plasma fresco congelado.
- Eventualmente, quando indicada intervenção cirúrgica, deve-se administrar concentrado de plaquetas (trombocitopenia,  $20.000 \text{ mL/mm}^3$ ).
- O tratamento com fator VIIa recombinante é excepcional e deve ser realizado apenas em casos de ELA.

### Referências bibliográficas

1. Montenegro CAB, Rezende Filho J. Coagulação intravascular disseminada. In: Montenegro CAB, Rezende Filho J. Rezende Obstetrícia. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2013. p.437-43.
2. Levi M. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in pregnancy and the peripartum period. *Thromb Res* 2009; 123(suppl 2):S63-4.
3. Beller FK, Ileszynski M. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy. *J Obst Gynec* 1974; 17(4):250-78.
4. ACOG. Practice Bulletin n° 76. Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1039.
5. Taylor Jr FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86(5):1327-30.

6. Gandos S, Iba T, Eguchi Y. Japanese Association for Acute Medicine for Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) study group. A multicenter prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006; 34:625-31.
7. Montenegro CAB, Braga A, Trindade AP, Soggia MEV, Boccaletti MC, Rezende Filho J. Choque e reanimação cardiovascular. In: Montenegro CAB, Rezende Filho J. *Rezende Obstetrícia*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2013. p.909-17.
8. Zwart JJ, Dupuis JR, Richters A. Obstetric intensive care unit admission: a 2-year nationwide population-based cohort study. *Intensive Care Med* 2010; 36(2):256-63.
9. Pollock W, Rose L, Dennis CL. Pregnant and postpartum admissions to the intensive care unit: a systematic review. *Intensive Care Med* 2010; 36(9):1465-74.
10. Medical-surgical intensive care unit (MSICU) of an inner-city hospital in New York. *J Clin Med Res* 2012; 4:314-7.
11. Callaghan WM. Overview of maternal mortality in the United States. *Semin Perinatol* 2012; 36(1):2-6.

# 81

## Lacerações de trajeto e rotura uterina

LEILA KATZ

ANA CAROLINA FERRAZ PASCOAL

ANA CAROLINA BARBOSA PORDEUS

MARINA DAMASCENO LEITE DE CARVALHO QUEIROZ

### Introdução

A classificação descrita por Sultan em 1999<sup>1</sup> foi adaptada pelo International Consultation on Incontinence e pelo Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), conforme descrito a seguir:<sup>2</sup>

- lacerações de primeiro grau: acometem a pele do períneo e/ou mucosa vaginal;
- lacerações de segundo grau: além do períneo acometem os músculos perineais (bulbocavernoso e transversos do períneo);
- lacerações de terceiro grau: além do períneo, acometem o complexo do esfíncter anal;
  - grau 3a: envolve menos de 50% do esfíncter anal externo;
  - grau 3b: envolve mais de 50% do esfíncter anal externo;
  - grau 3c: envolve tanto o esfíncter anal externo quanto o interno;
- lacerações de quarto grau: além do períneo e do complexo do esfíncter anal, acometem a mucosa anorretal.



Segundo estudos recentes, os índices de lesões perineais variam de acordo com a forma de assistência dispensada ao parto. Considerando qualquer grau de lesão, os estudos que apresentaram menor incidência de lesão perineal (36,8%<sup>3</sup> e 49,7%<sup>7</sup>) foram aqueles que analisaram serviços de assistência humanizada ao parto. Em ensaios clínicos testando técnicas de proteção perineal, foram relatadas ocorrências de lesões em 68,1%<sup>4</sup>, 77%<sup>5,6</sup> e 81,4%<sup>7</sup>, enquanto, em pesquisa realizada em um centro onde os partos normais são assistidos da forma tradicional, essa taxa foi de 90,2%.<sup>8</sup>

Destaca-se que as lacerações de terceiro e quarto graus são incomuns, apresentando uma incidência em torno de 0,6 a 6,0%.<sup>3,4-6,9,10,13</sup>

As lacerações perineais também podem ser divididas em ocultas, quando evidenciadas apenas por ultrassonografia endoanal, ou não ocultas, quando visualizadas à inspeção. As lacerações ocultas foram evidenciadas em 33% dos partos vaginais e, embora menos comumente, também estão associadas a alterações da função intestinal.<sup>10</sup> Existem ainda as lacerações de colo, que são pouco citadas na literatura, embora não sejam menos importantes, pois podem complicar com sangramentos que comprometem o bem-estar materno.<sup>9</sup>

Fatores de risco

Alguns fatores são associados a maior risco de lacerações, especialmente as de terceiro e quarto graus, como mostra a Tabela 1.<sup>9,11</sup>

TABELA 1 Fatores de risco associados a lacerações do canal de parto

Fatores de risco associados à gestante
Nullparidade
Etnia hispânica e asiática

(continua)

**TABELA 1** Fatores de risco associados a lacerações do canal de parto (*continuação*)

Fatores de risco associados ao recém-nascido
Peso ao nascer > 4.000 g
Posição occipital posterior persistente
Fatores de risco associados à assistência ao parto
Parto vaginal operatório
Episiotomia
Pressão fúndica
Segundo estágio prolongado
Posição materna horizontalizada

O parto via vaginal operatório pode ser representado pelo uso tanto do fórceps quanto do vácuo extrator. Quando comparados, o uso do fórceps apresenta maior incidência de lacerações.<sup>11-13</sup> Quando ocorre a associação de mais de um desses fatores, aumenta-se ainda mais o risco de complicações. Diante de um parto vaginal instrumentado e um segundo período prolongado, por exemplo, as chances de ocorrerem lacerações esfinterianas ocultas são maiores.<sup>10,14</sup>

Em relação à postura adotada pela parturiente, os partos verticalizados foram considerados protetores para as lacerações espontâneas quando comparados ao parto horizontal. Foi relatada uma redução na necessidade de sutura das lacerações decorrentes de partos realizados nessa posição.<sup>3,5,15</sup>

Permanece controverso se o uso de anestesia epidural aumenta ou diminui o risco de lacerações. Estudos anteriores acreditavam que esse tipo de anestesia, por prolongar o segundo período e aumentar a necessidade de partos instrumentais, predispunha a lacerações perineais.<sup>16,17</sup> Entretanto, em uma coorte mais recente, que incluiu 228.668 partos ocorridos no período

de 2002 a 2008, foi publicado que o bloqueio epidural reduziu a incidência dessa complicação, ao permitir uma coroação mais contida do polo cefálico.<sup>7</sup>

Essa mesma coorte também selecionou 536 mulheres que apresentaram laceração cervical e inferiu que o uso de ocitocina em múltiparas aumentou o risco de laceração cervical em 2,5 vezes. O principal fator de risco encontrado foi a cerclagem realizada durante a gravidez vigente, independentemente da paridade (risco de 3,7 vezes em nulíparas e de 12,7 vezes em múltiparas).<sup>7</sup>

Como observado, grande parte dos fatores de risco está relacionada à assistência ao parto e, portanto, geralmente é modificável. Os programas de incentivo à humanização dos partos do Ministério da Saúde (MS) do Brasil recomendam que, a não ser que haja uma razão válida para a interferência no processo natural do parto, ele deve acontecer com o mínimo de intervenções.<sup>18</sup>

## **Prevenção de traumatismo perineal**

### **Proteção do períneo**

Há relato de duas técnicas para assistência ao parto normal, a do *hands off*, que orienta a não tocar na paciente, e a do *hands on*, que utiliza uma mão para apoiar o períneo e a outra para conter a descida rápida do polo cefálico. O *NICE Intrapartum care guideline*<sup>9</sup> não encontrou diferença entre elas.

No entanto, uma revisão sistemática da Cochrane que incluiu dois estudos e envolveu 1.525 mulheres concluiu que o uso de compressas quentes sobre o períneo de modo contínuo reduziu a incidência de lacerações de terceiro e quarto graus (RR 0,48; IC95% 0,28-0,84). Outras manobras não se associaram a proteção de lacerações. Se comparadas a técnica *hands off* com a *hands on*, houve significativa proteção da possibilidade de uma episiotomia com a primeira.<sup>20</sup>

Outra revisão sistemática, que avaliou quatro estudos e envolveu 2.497 mulheres, evidenciou que a massagem perineal realizada no período ante-

natal (durante o último mês de gestação) reduziu a incidência de traumas necessitando de sutura (RR 0,91; IC95% 0,86-0,96). Contudo, não houve diferença na incidência das lacerações de acordo com o grau.<sup>21</sup> Estudos avaliando o benefício da massagem realizada durante o segundo estágio do trabalho de parto foram inconclusivos, embora um pequeno ensaio randomizado não tenha mostrado diferença entre os métodos.<sup>22</sup>

### Episiotomia

A episiotomia corresponde à ampliação do introito vaginal por meio da incisão do períneo no momento da exteriorização do polo cefálico fetal.<sup>23</sup> Acreditava-se que seria uma incisão cirúrgica reta, teoricamente mais fácil de corrigir, causaria menos dor no pós-operatório, impediria complicações do assoalho pélvico, bem como diminuiria o risco de hipoxia por minimizar a compressão do polo cefálico.<sup>24</sup> Essa prática, no entanto, foi introduzida na prática clínica sem a prévia realização de estudos controlados comprovando os seus ditos benefícios. Posteriormente, ensaios com adequada metodologia foram conduzidos demonstrando que a prática rotineira de episiotomia não se justifica.<sup>25</sup>

Em 2009, foi publicada na Biblioteca Cochrane uma revisão sistemática incluindo oito ensaios randomizados comparando o uso da episiotomia de rotina *vs.* restritiva. Foi possível inferir com esse estudo que o uso restrito da episiotomia resultou em menor risco de trauma perineal grave, menor risco de trauma posterior, menor necessidade de sutura perineal, menor risco de infecção e de dor perineal. Não houve diferença na incidência de incontinência urinária e dispareunia.<sup>26</sup>

Apesar da recomendação de não se realizar episiotomia rotineiramente, com todas as evidências disponíveis corroborando sua realização seletiva, persistem dúvidas sobre quais seriam as reais indicações de se realizar episiotomia na prática obstétrica moderna.<sup>26</sup> O American College of Obste-

tricians e Gynecologists (ACOG), em 2006,<sup>27</sup> coloca que a realização desse procedimento deve ser baseada em criterioso julgamento clínico. É importante lembrar que a episiotomia por si só já corresponde a uma laceração de segundo grau e, considerando seu papel nas lacerações vaginais, ela aumenta o risco de laceração perineal grave e nesse sentido deve ser evitada.<sup>25,26</sup>

### **Reparação das lacerações perineais**

Existem diversas técnicas para reparação das lacerações perineais, porém a certificação da hemostasia e a restauração anatômica são indispensáveis para o sucesso do método.<sup>28</sup> As regras envolvem um profissional habilitado, uma sala apropriada, com boa iluminação, o controle adequado da dor com anestesia regional ou geral e instrumentos apropriados.<sup>2</sup> Traumas do esfínter anal e da mucosa anorretal, caso suspeitados, devem ser excluídos com a realização de um toque retal.<sup>29</sup>

A revisão sistemática da Cochrane comparou a técnica de sutura contínua e interrompida para o reparo de episiorrafias ou lacerações de segundo grau. Os autores concluíram que o uso do método contínuo esteve associado a menos dor em curto prazo e a menor necessidade de analgesia ou remoção da sutura. Além disso, há evidências de que utiliza menor quantidade de material para sutura, pois é em apenas um bloco e não em dois ou três, como no método de sutura interrompida.<sup>30</sup>

A utilização adequada do fio para sutura é essencial para minimizar as consequências em curto e longo prazo. Para a episiorrafia e a correção de lacerações de primeiro e segundo graus, recomenda-se o uso de material sintético de absorção normal, representados pelo ácido poliglicólico, Dexon®, e pela poliglactina, Vicryl®. Segundo uma revisão sistemática que avaliou um total de 10.171 mulheres, o uso de material sintético associa-se a menos dor em curto prazo, menor necessidade de analgesia (OR de 0,63 [IC95% 0,52–0,77]) e menor deis-

cência em 10 dias (OR de 0,45 [IC95% 0,29-0,70]). Não houve diferença entre os grupos em relação à dor em longo tempo (OR de 0,81 [IC95% 0,61-1,08]).<sup>31</sup>

### **Reparação de lesões de terceiro e quarto graus**

A reparação envolve as seguintes etapas:<sup>28</sup>

1. Aproximação da mucosa e submucosa anorretais.
2. Sutura da camada muscular do reto que se encontra sobre a mucosa já corrigida, englobando as extremidades laceradas do esfíncter anal interno. Ele pode ser identificado como o espessamento da camada muscular lisa circular nos 2 a 3 cm distais do canal anal.
3. Sutura do esfíncter anal externo.

Estudos mais recentes mostram que, quando o esfíncter anal interno consegue ser identificado, deve ser reparado de modo separado, pois isso parece reduzir a probabilidade de incontinência anal.<sup>32-35</sup> O reparo do esfíncter anal externo irá depender da profundidade de sua lesão. Quando há laceração de mais de 50%, tanto a técnica terminoterminal quanto a de sobreposição podem ser utilizadas com desfechos semelhantes. Para as lacerações parciais, recomenda-se a técnica terminoterminal.<sup>2</sup>

O RCOG 2015<sup>2</sup> recomenda a utilização do 3-0 poliglactina (Vicryl®) para o reparo da mucosa anorretal por causar menos irritação e desconforto. Para o reparo do esfíncter anal, o uso tanto do 2-0 poliglactina quanto do 3-0 PDS apresenta desfechos semelhantes. Não existe nenhuma revisão sistemática avaliando qual o melhor fio para sutura do esfíncter anal externo. Um único ensaio clínico randomizado comparou o uso do 3-0 poliglactina (Vicryl®) com a polidioxanona (PDS) e não foi identificada diferença significativa na morbidade relacionada às primeiras 6 semanas e nos sintomas intestinais nos primeiros 6 a 12 meses.

## Recomendações para o pós-operatório

Segundo o RCOG 2015:<sup>2</sup>

- uso de antibióticos de largo espectro é recomendado para reduzir o risco de infecções e de deiscência no pós-operatório;
- uso de laxativos (p.ex., lactulona) por cerca de 10 dias do pós-operatório está indicado para reduzir o risco de deiscência da ferida operatória; a passagem de fezes endurecidas pode comprometer a integridade do reparo;
- orientação para um possível benefício da associação com fisioterapia;
- reavaliação com 6 a 12 semanas do pós-parto.

## Ruptura uterina

Uma das mais graves formas de laceração de trajeto é a ruptura uterina. É uma complicação da gravidez com alta morbidade e mortalidade materna e fetal que pode acarretar hemorragia grave, laceração da bexiga, histerectomia e morbidade neonatal relacionada com sofrimento fetal e óbito materno e perinatal.<sup>36</sup>

A incidência do evento em países desenvolvidos é de 1% em pacientes com cicatriz uterina prévia e de 0,01% naquelas com útero sem cicatriz. Ao todo, as taxas são menores do que 0,1%. Em relação aos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, o problema é mais prevalente e de maior gravidade, e em geral as taxas variaram entre 0,1 e 1%.<sup>36</sup>

## Classificação

1. Completa: separação de todas as camadas da parede uterina, forma grave de apresentação.
2. Incompleta (deiscência uterina): separação da camada muscular mantendo o peritônio parietal intacto. Constitui-se como um achado durante a operação cesárea e não traz repercussões clínicas significativas. Não deve ser contabilizado como ruptura uterina.<sup>28</sup>

**Etiologia e fatores de risco**

A maioria das rupturas uterinas está associada, em países ricos, a uma tentativa de parto vaginal após cesárea e, em países subdesenvolvidos, com trabalho de parto obstruído e falta de acesso à cesárea. Além disso, a ruptura uterina pode acontecer por lesões uterinas preexistentes, anomalia congênita, traumatismos ou complicações associadas ao parto de uma gestante com útero sem cicatrizes (Tabela 2).<sup>28,36</sup>

A cicatriz uterina prévia é o fator de risco mais importante, entretanto, o risco absoluto em pacientes submetidas à prova de trabalho de parto com uma ou duas cesarianas prévias é baixo (0,7 a 0,9% e 0,9 a 1,8%),<sup>37</sup> respectivamente, sendo possível acompanhar o trabalho de parto nessas situações. Em casos de ruptura uterina prévia, o risco aumenta para 6% em incisões segmentares e 32% para roturas que se prolongam superiormente. Nessas situações, é recomendável realizar a cesárea eletiva até 39 semanas.<sup>37</sup>

**TABELA 2** Classificação das causas de ruptura uterina

Anomalias ou lesão uterina anterior à gravidez atual	Anomalia ou lesão uterina na gravidez atual
<b>Procedimentos cirúrgicos envolvendo o miométrio</b>	<b>Antes do parto</b>
Cesárea ou histerotomia	Contrações espontâneas persistentes e intensas
Ruptura uterina reparada	Estimulação do parto – prostaglandinas e ocitocina
Incisão de miomectomia através do ou até o endométrio	Instilação Intra-amniótica – soro fisiológico ou ocitocina
Ressecção cornual profunda da tuba uterina intersticial	Perfuração pelo cateter de monitoração de pressão intrauterina
Metroplastia	Traumatismo externo – fechado ou perfurante
	Versão externa
	Hiperdistensão uterina – polidrâmnio e gestação múltipla

(continua)



TABELA 2 Classificação das causas de ruptura uterina (continuação)

Anomalias ou lesão uterina anterior à gravidez atual	Anomalia ou lesão uterina na gravidez atual
<b>Traumatismo uterino simultâneo</b> Abortamento instrumentado – curetagem, sondas Traumatismo fechado ou perfurante – acidentes, projéteis de arma de fogo, armas brancas Ruptura assintomática em gravidez anterior	<b>Durante o parto</b> Versão interna Parto a fórceps difícil Parto e nascimento rápidos e tumultuados Extração fetal modo nádegas Anomalia fetal com distensão segmentar inferior Vigorosa compressão do útero durante o parto Extração manual difícil da placenta
<b>Anomalia congênita</b> Gravidez no corno uterino subdesenvolvido	<b>Condições adquiridas</b> Placenta increta e percreta Neoplasia trofoblástica gestacional Adenomiose Saculação do útero retrovertido encarcerado

Fonte: adaptada de Obstetrícia de Williams.<sup>28</sup>

Quadro clínico

A apresentação clássica para ruptura uterina sintomática inclui:

- anormalidades da frequência cardíaca fetal: sinal mais comum, o ritmo pode variar desde desacelerações variáveis até ausência de batimentos cardíacos fetais, sinal de suma importância por não apresentar alterações decorrentes da analgesia regional;<sup>38,39</sup>
- sangramento vaginal: pode ser discreto, incompatível com a extensão da ruptura ou mais volumoso;<sup>38</sup>
- dor abdominal súbita e intensa: deve sempre ser considerada a hipótese de ruptura principalmente quando ocorre durante o trabalho de parto uma dor com esse caráter. Pode ser mascarada na presença de analgesia regional;<sup>38,40</sup>

- choque hipovolêmico: instabilidade hemodinâmica materna secundária à hemorragia intra-abdominal;<sup>38</sup>
- outros sinais e sintomas: parada das contrações uterinas, subida da apresentação fetal, palpação com facilidade de partes fetais, taquicardia e hipotensão materna.<sup>28,38,39</sup>

Em mulheres em pós-parto nas quais a ruptura uterina ocorreu durante o parto, o quadro é caracterizado por dor e sangramento vaginal persistente apesar do uso de agentes uterotônicos, choque e instabilidade hemodinâmica. Hematúria pode ocorrer se houve lesão vesical.<sup>38</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico de ruptura uterina é baseado na identificação clínica de interrupção completa de todas as camadas uterinas, incluindo a serosa. Deve ser suspeitada em mulheres com fatores de risco (ver seção “Etiologia e fatores de risco”) associadas a frequência cardíaca fetal não tranquilizadora súbita, agravamento da dor abdominal, sangramento vaginal e/ou instabilidade hemodinâmica, além da parada das contrações uterinas, subida da apresentação fetal, palpação com facilidade de partes fetais.

### Diagnóstico diferencial

- Descolamento prematuro de placenta;
- infecção intra-amniótica;
- instabilidade hemodinâmica;
  - ruptura hepática;
  - ruptura de aneurisma de artéria esplênica.<sup>41</sup>

## Tratamento

A ruptura uterina consiste em uma emergência médica, e a equipe deve estar preparada para oferecer assistência integral à paciente para diminuição da morbidade e da mortalidade materna e perinatal.

No diagnóstico de uma ruptura uterina, deve-se chamar ajuda dos membros da equipe transdisciplinar, monitorar a paciente e preparar sala para cesárea de emergência. A paciente deve ser estabilizada no setor onde ocorreu o diagnóstico: devem-se manter vias aéreas pervias, ofertar oxigênio suplementar, pegar dois acessos venosos calibrosos para infusão de solução cristaloide, realizar cateterização vesical, monitoração cardíaca, saturação periférica, colher exames laboratoriais, gasometria e amostra de sangue para prova cruzada (Figura 1).<sup>42</sup>

A ruptura uterina é caracterizada como abdome agudo e, como tal, a conduta é iminentemente cirúrgica. A escolha da anestesia de bloqueio ou geral vai basear-se na estabilidade clínica da paciente e na urgência para extração fetal. Antibioticoterapia profilática deve ser realizada. Dessa mesma forma será a escolha da incisão abdominal, enquanto a incisão de Pfannenstiel oferece exposição do segmento uterino e pelve, a mediana apresenta melhor exploração abdominal.<sup>42</sup>

Após a retirada do conceito, devem-se considerar a estabilidade clínica da paciente e a história reprodutiva para decidir sobre reparo da ruptura ou histerectomia.<sup>42</sup> Se a decisão adotada for pela manutenção do órgão, pode haver atonia uterina concomitante e gerenciamento com uterotônicos e suturas hemostáticas.<sup>43</sup> Entretanto, na maioria dos casos, o defeito é extenso, sendo necessário realizar histerectomia intraoperatória para estabilizar clinicamente a paciente. Durante a laparotomia, órgãos contíguos ao útero devem ser avaliados, especialmente a bexiga, e, se necessário, deve-se realizar reparo.

**Prognóstico**

A ruptura uterina tem maior prevalência em países subdesenvolvidos. Países como Nigéria, Gana, Etiópia e Bangladesh indicam que cerca de 75% dos casos de ruptura uterina foram associados à mortalidade materna e 74 a 92% à mortalidade perinatal. Na África do Sul, entre 1999 e 2001, a ruptura uterina foi responsável pela taxa de 6,2% de óbitos por causas diretas e de 3,7% de todas as mortes maternas nesse período.<sup>36</sup>

Em países desenvolvidos, a mortalidade materna por ruptura uterina é ainda menor. Em uma revisão sistemática americana, registrou-se 0,02/1.000 de mortes maternas entre pacientes submetidas a prova de trabalho de parto após cesárea prévia e 0,4/1.000 óbitos neonatais.<sup>44</sup>

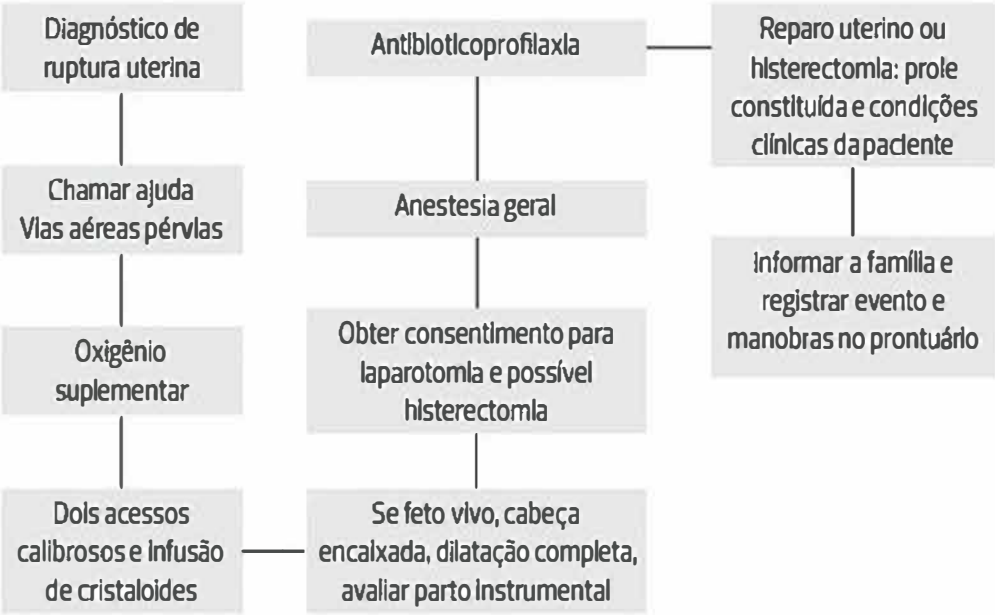


FIGURA 1 Fluxograma de manejo da ruptura uterina.

## Prevenção

A redução da prevalência de ruptura uterina requer: evitar a primeira cesárea e otimizar assistência ao parto em pacientes com cesárea anterior, redução de gravidezes indesejadas, particularmente em múltiparas, e acessibilidade aos serviços obstétricos para realização de cesárea para o parto obstruído.<sup>36</sup>

## Referências bibliográficas

1. Sultan AH. Obstetric perineal injury and anal incontinence. *Clin Risk* 1999;5:193-6.
2. The management of third- and fourth-degree perineal tears. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Green-top Guideline No. 29. Junho, 2015.
3. Leeuw JW, Struljk PC, Vierhout ME, Wallenburg HCS. Risk factors for 3° degree perineal ruptures during delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:383-7.
4. Jander C, Lyrenas S. Third and fourth degree perineal tears. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:229-34.
5. Zetterstrom J, Lopez A, Anzen B, Norman M, Holmstrom B, Mellgren A. Anal sphincter tears at vaginal delivery: risk factors and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1999;94:21-8.
6. Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM. Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol* 2001;98:225-30.
7. Landy HJ, Laughon SK, Bailit JL, Kominiarek MA, Gonzalez-Quintero VH, Ramirez M, et al. Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):627-35.
8. Borello-France D, Burgio KL, Richter HE, Zyczynski H, Fitzgerald MP, Whitehead W et al. Fecal and urinary incontinence in primiparous women. *Obstet Gynecol* 2006;108:863-72.
9. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Bartram CI. Third degree obstetric anal sphincter tears: risk factors and outcome of primary repair. *BMJ* 1994;308:887-91.
10. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med* 1993;329:1905-11.
11. Combs A, Robertson P, Laros R. Risk factors for third-degree and fourth-degree perineal lacerations in forceps and vacuum deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:100-4.

12. Peleg D, Kennedy C, Merrill D, Zlatnik F. Risk of repetition of a severe perineal laceration. *Obstet Gynecol* 1999;93:1021-4.
13. Eason E, Labrecque M, Wells G, Feldman P. Preventing perineal trauma during childbirth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2000;95:464-71.
14. Donnelly V, Fynes M, Campbell D, Johnson H, O'Connell PR, Oherlihy C. Obstetric events leading to anal sphincter damage. *Obstet Gynecol* 1998;92:955-61.
15. Chauhan SP, Gherman R, Hendrix NW, Bingham JM, Hayes E. Shoulder dystocia: comparison of the ACOG practice bulletin with another national guideline. *Am J Perinatol* 2010;27(2):129-36.
16. Anlm-Somuah M, Smyth RMD, Howell CJ. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000331.
17. Liu EH, Sia AT. Rates of caesarean section and instrumental vaginal delivery in nulliparous women after low concentration epidural infusions or opioid analgesia: systematic review. *BMJ* 2004;328:1410-5.
18. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd04\\_13.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd04_13.pdf)
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. NICE clinical guideline 55. Manchester: NICE, 2007.
20. Aasheim V, Nilsen AB, Lukasse M, Reinart LM. Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD006672.
21. Beckmann MM, Stock OM. Antenatal perineal massage for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD005123.
22. Thacker SB, Banta HD. Benefits and risks of episiotomy: an interpretative review of the English language literature, 1860-1980. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:322-38.
23. Stamp G, Kruzsins G, Crowther C. Perineal massage in labour and prevention of perineal trauma: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:1277-80.
24. Amorim MMR, Katz L. O papel da episiotomia na obstetrícia moderna. *Femina* 2008;36(1):47-54.
25. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000081.
26. American College of Obstetrics and Gynecology. Episiotomy. ACOG Practice Bulletin #71. *Obstet Gynecol* 2006;107:957-62.

27. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Obstetrícia de Williams*. 23.ed. Nova York: McGraw-Hill, 2013.
28. Rezende J, Montenegro CAB. *Obstetrícia fundamental*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
29. Andrews V, Shelmertdne S, Sultan AH, Thakar R. Anal and urinary incontinence 4 years after a vaginal delivery. *Int Urogynecol J* 2013;24:55-60.
30. Kettle C, Dowswell T, Ismail MK. Continuous and interrupted suturing techniques for repair of episiotomy or second-degree tears. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000947.
31. Kettle C, Dowswell T, Ismail MK. Absorbable suture materials for primary repair of episiotomy and second degree tears. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD000006.
32. Roos AM, Thakar R, Sultan AH. Outcome of primary repair of obstetric anal sphincter injuries (OASIS): does the grade of tear matter? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:368-74.
33. De Leeuw JW, Vierhout ME, Struljk PC, Hop WC, Wallenburg HC. Anal sphincter damage after vaginal delivery: functional outcome and risk factors for fecal incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:830-4.
34. Mahony R, Behan M, Daly L, Kirwan C, O'Herlihy C, O'Connell PR. Internal anal sphincter defect influences continence outcome following obstetric anal sphincter injury. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:217.e1-5.
35. Visscher AP, Lam TJ, Hart N, Felt-Bersma RJ. Fecal incontinence, sexual complaints, and anorectal function after third-degree obstetric anal sphincter injury (OASI): 5-year follow-up. *Int Urogynecol J* 2014;25:607-13.
36. Hofmeyr GJ, Say L, Gulmezoglu AM. WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:1221-8.
37. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin no. 115: vaginal birth after previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):450-63.
38. Gulliano M, Closset E, Therby D, Legoueff F, Deruelle P, Subtil D. Symptoms and complications of complete and partial uterine ruptures during pregnancy and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:130-4.
39. Ozdemir I, Yucel N, Yucel O. Rupture of the pregnant uterus: A 9-year review. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272(3):229-31.
40. Cunningham FG, Bangdiwala SI, Brown SS, Dean TM, Frederiksen M, Rowland Hogue CJ, et al. NIH consensus development conference draft statement on vaginal birth after cesarean: new insights. *NIH Consensus State Sci Statements* 2010;27(3):1-42.

41. Walsh CA, Baxi L V. Rupture of the primigravid uterus: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(5):327-34; quiz 353-4.
42. Rao A, Cuthbertson A, Spencer C, Brayshaw S, Cuthbertson A, Coble D, et al. Management of ruptured uterus. Register No: 04243. Mid Essex Hospital Services. NHS Trust. 2014.
43. Drukker L, Hants Y, Sharon E, Sela HY, Grisanu-Gianovsky S. Perimortem cesarean section for maternal and fetal salvage: concise review and protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(10):965-72.
44. Chauhan SP, Martin JN, Henrichs CE, Morrison JC, Magann EF. Maternal and perinatal complications with uterine rupture in 142,075 patients who attempted vaginal birth after cesarean delivery: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):408-17.



# 82 Tromboembolismo na gestação

ROSIANE MATTAR

## Introdução

O tromboembolismo é um evento de gravidade variável, mas que pode até ser causa de morte do indivíduo acometido.

As mulheres grávidas têm, aproximadamente, cinco vezes mais chance de apresentar o quadro de tromboembolismo, quando comparadas às não grávidas. A prevalência dessa doença é avaliada em 0,5 a 2 casos por 1.000 gestantes.<sup>1,2</sup> No puerpério, o risco é ainda maior.

Nos países desenvolvidos, o tromboembolismo é importante causa de morte materna (MM), e, nos em desenvolvimento, só não aparece nas listas das causas de MM pela frequência maior de outras doenças evitáveis.

A prevalência e a gravidade dessa condição durante a gravidez e o puerpério merecem olhar atento para o diagnóstico e para a terapia tanto curativa quanto profilática.

**Definição/descrição**

O tromboembolismo na gestação é, na maioria das vezes, de natureza venosa (aproximadamente 80%).

Chama-se de eventos tromboembólicos venosos a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), isolados ou associados. Metade desses eventos ocorre durante a gravidez e a outra metade acontece no período puerperal.<sup>3</sup>

A TVP é a obstrução de veias profundas por um trombo e tem como complicação mais grave a EP, que ocorre quando um êmbolo (fragmento do trombo ou mesmo o trombo inteiro) se solta e vai para a circulação pulmonar, podendo causar alterações respiratórias, circulatórias e até mesmo parada cardíaca.

A trombose profunda mais comum é a que ocorre nos membros inferiores, e na gravidez se dá mais no lado esquerdo.

A EP tem fisiopatologia intrinsecamente ligada à da TVP, pois aproximadamente 79% dos pacientes com EP têm evidência de TVP nos membros inferiores e 50% dos pacientes com TVP apresentam EP.<sup>4</sup>

**Fatores de risco para tromboembolismo na gravidez**

A maior frequência de tromboembolismo no ciclo gravídico-puerperal se deve a modificações gravídicas gerais e locais. Os três componentes da tríade de Virchow são estimulados: alteração da coagulação, fluxo venoso lento e lesão endotelial.

Os principais fatores físicos são: aumento da estase venosa, compressão da veia cava e das veias pélvicas pelo útero aumentado e a mobilidade diminuída que a gestação determina. A lesão endotelial pode acontecer na parturição, sendo mais intensa no parto cesáreo, especialmente na cesárea de urgência.

O principal fator bioquímico é o estado de hipercoagulabilidade, pois a gravidez altera os níveis dos fatores de coagulação responsáveis pela hemo-

tasia para a proteção da mulher na hora do parto, mas isso acaba ocasionando estado de risco trombogênico. Entre os fatores procoagulantes, estão aumentados durante a gravidez e o puerpério imediato: fibrinogênio, fatores I, V, VII, VIII, X, PAI 1 e PAI 2 e o fator de von Willebrand.

Em razão dessas alterações, já foi verificado que o risco de tromboembolismo venoso já se encontra aumentado desde o início da gravidez, mesmo antes das modificações anatômicas, ficando ainda maior no segundo e no terceiro trimestres.<sup>5</sup> O risco no período puerperal é ainda maior que durante a gestação, principalmente na primeira semana após a resolução da gravidez.

Além das modificações próprias da gestação, há de se considerar que é importante fator de risco para TVP ter tido previamente um evento trombótico, pois isso aumenta a chance de nova trombose em três a cinco vezes.

A presença de trombofilia adquirida ou hereditária também aumenta, sobremaneira, o risco de trombose na gestação.<sup>6</sup>

Algumas intercorrências na gravidez, de modo semelhante, são responsáveis por maior risco de TVP, como obesidade, tabagismo, hemoglobinopatias, hipertensão, repouso no leito e parto cesáreo.<sup>7</sup>

## **Quadro clínico**

### **Trombose venosa profunda**

Os dois sintomas iniciais mais comuns da TVP são dor e edema em uma das pernas, mais frequentemente a esquerda, geralmente de início súbito e simultâneo.

Em geral, a dor começa, sem causa aparente, nos músculos da panturrilha e aumenta com a movimentação ou quando a perna fica pendente. Pode também acometer todo o membro inferior.

O edema pode se iniciar só na perna e no pé, ou pode aparecer em todo o membro, atingindo até as proximidades da região inguinal.

Às vezes, existe também alteração de cor no membro, que pode ser uma discreta hiperemia ou cianose.

Habitualmente, percebe-se empastamento da panturrilha e dor à palpação da área de trombose.

A diferença da circunferência das panturrilhas esquerda e direita é particularmente sugestiva de TVP.

### **Embolia pulmonar**

Tem quadro clínico variável, desde quadros praticamente assintomáticos até situações em que a presença de embolia maciça determina morte. Na maioria das vezes, a mulher apresenta dor torácica súbita acompanhada de dispnéia intensa, tosse, hemoptise, taquipneia, sendo comum o relato de que a paciente se mostra agitada e ansiosa. Também pode haver dor no peito ou nas costas, que piora com a respiração, e, mais raramente, escarro sanguinolento.

## **Diagnóstico**

### **Trombose venosa profunda**

O diagnóstico da TVP deve ser iniciado pela anamnese e exame físico. São sintomas referidos: sensação dolorosa ao longo da distribuição do sistema venoso profundo e edema no membro inferior.

Os sinais ao exame físico são: edema na panturrilha (diferença  $\geq 3$  cm quando comparada à perna assintomática), edema depressível na perna afetada e dilatação das veias superficiais.

No exame físico, a dor na panturrilha à dorsiflexão do pé (sinal de Homans), o empastamento da panturrilha (sinal da bandeira) e a dor à compressão da musculatura da panturrilha (sinal de Bancroft) são os mais frequentes na ocorrência de TVP de pernas.

A ultrassonografia é o exame complementar de escolha para a confirmação da TVP. Há maior acurácia na realização da ultrassonografia com *color-Doppler* associada à compressão dos segmentos venosos.

A ultrassonografia com Doppler é um exame não invasivo, de baixo custo, de fácil execução e que pode ser repetido sem restrições.

Em resultados duvidosos, podem-se realizar flebografia e, eventualmente, ressonância magnética.<sup>8</sup>

### Embolia pulmonar

Para a confirmação diagnóstica de EP, indicam-se a cintilografia pulmonar (estudo com radioisótopos dos vasos e dos brônquios pulmonares), tomografia do pulmão ou arteriografia pulmonar.<sup>1</sup>

O mapeamento ventilação-perfusão é o exame inicial de escolha quando se suspeita de EP, pois ela produz um defeito na perfusão sem alteração correspondente na ventilação, que pode ser suficiente para o diagnóstico de EP.

A arteriografia pulmonar era o exame de escolha para diagnóstico de EP até pouco tempo atrás, mas hoje a angiotomografia computadorizada (angio-CT) parece mais eficaz e menos invasiva. Tomógrafos modernos são capazes de evidenciar trombos nas artérias e confirmar o diagnóstico da doença com maior eficácia.

Na EP, a radiografia de tórax é normal na maioria dos casos e a observação de atelectasia e/ou elevação da cúpula diafragmática é pouco específica; assim, a radiografia tem a função única de excluir outros diagnósticos.

Em cerca de 80% dos casos de EP, a gasometria identifica hipoxemia. O eletrocardiograma (ECG) e a ecocardiografia podem mostrar sinais de sobrecarga do ventrículo direito e ajudam a confirmar ou afastar o diagnóstico de EP.

### **Trombose venosa profunda e embolia pulmonar**

Os D-dímeros são alguns dos produtos da degradação da fibrina e estão presentes no plasma de indivíduos nos quais haja ativação dos sistemas de coagulação e fibrinólise. A dosagem de D-dímero no plasma de pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso apresenta alta sensibilidade, porém baixa especificidade. Uma dosagem negativa é ferramenta útil de triagem para excluir tromboembolismo venoso na população em geral; entretanto, a gravidez é acompanhada por aumento progressivo nos níveis de D-dímero, e mesmo uma alta no nível de D-dímero não prediz tromboembolismo venoso na gravidez.<sup>9</sup>

A dosagem de D-dímero não deve ser usada isoladamente, mas como parte da avaliação geral da paciente.

### **Diagnóstico diferencial**

A TVP de membros inferiores pode ser confundida com as modificações próprias da gestação, pois a presença de dor e edema de membros inferiores em condições normais de gravidez é frequente.

Em relação à EP, há necessidade de se fazer o diagnóstico diferencial com pneumotórax, derrame pleural, pneumonia e infarto do miocárdio.

### **Conduta/tratamento/acompanhamento**

Assim que confirmado o diagnóstico da doença tromboembólica, o tratamento anticoagulante é importante para reduzir a mortalidade decorrente da EP e para reduzir os agravos imediatos e tardios da TVP, pois evitam a extensão do trombo e a possível recanalização do vaso pela atuação na fibrinólise.

O tratamento baseia-se no uso de anticoagulantes. Os anticoagulantes comumente utilizados incluem a heparina não fracionada, a heparina de bai-

xo peso molecular (HBPM) e a varfarina, que é um antagonista da vitamina K. Sempre que possível, os anticoagulantes preferenciais na gravidez são os compostos de heparina, pois nem a heparina não fracionada nem a HBPM cruzam a placenta, sendo considerados seguros na gravidez.<sup>10</sup>

Os antagonistas da vitamina K alteram a síntese hepática de fatores da coagulação. Cerca de 72 a 96 horas são necessárias para que a medicação comece a atuar, e o efeito terapêutico é atingido quando o RNI fica entre 2 e 3. Eles atravessam a barreira placentária e podem causar malformações fetais, ocasionando a denominada síndrome warfarínica, com repercussões na face, na estatura e no sistema nervoso central, além de poder causar abortamento e óbito fetal, principalmente na exposição durante o primeiro trimestre.

A heparina inibe a ação de fatores de coagulação. Nenhum tipo de heparina atravessa a barreira placentária e, assim, não causa dano ao feto. Hoje dá-se preferência à heparina de baixo peso molecular (HBPM), pela facilidade na administração por via subcutânea (SC) uma ou duas vezes ao dia, pelo controle mais fácil e pelo menor risco de plaquetopenia e osteoporose. Tem como desvantagem não ter antídoto e ser mais cara.

A vida média biológica da heparina não fracionada é de 1 hora, e o pico de ação é obtido em 4 horas. Deve ser administrada de maneira endovenosa (EV) no início do tratamento e depois por via SC. A HBPM tem vida média cinco vezes maior e pode ser administrada uma vez ao dia.

Na gravidez, existe aumento no volume de sangue materno e aumento na filtração glomerular com maior excreção renal de compostos de heparina, além do fato de a heparina não fracionada e a HBPM terem meias-vidas mais curtas e concentrações plasmáticas menores, geralmente necessitando de doses mais elevadas e mais frequentes para atingir a manutenção de concentrações eficazes.

### Tratamento curativo

A anticoagulação terapêutica é exigida em mulheres com episódio de tromboembolismo venoso agudo durante a gravidez.<sup>11</sup>

O tratamento de escolha na fase aguda é o uso de heparina não fracionada EV, fazendo dose inicial de ataque de 80 UI/kg e depois mantendo infusão contínua com dose aproximada de 18 UI/kg/hora e acertando a quantidade pela manutenção de RNI entre 1,5 e 2,5.

A heparina não fracionada pode ser usada por via SC na dose de 250 UI/kg a cada 12 horas mantendo TTPA entre 1,5 e 2.

A heparina de baixo peso pode ser usada após a primeira administração de heparina EV, nas seguintes dosagens: enoxaparina: 1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg ao dia.

O uso de filtro de veia cava inferior deve ser indicado nos casos em que a anticoagulação é contraindicada e a trombose venosa ocorreu na região proximal. Também terá indicação nos casos de trombose aguda muito perto do parto, quando o risco de embolização fica muito elevado pela diminuição da compressão uterina e pelo manuseio de vasos no trabalho de parto.

### Tratamento profilático

A anticoagulação profilática deve ser mantida nas mulheres que tiveram um evento de trombose aguda durante a gravidez e também está indicada naquelas com risco elevado de tromboembolismo venoso durante a gravidez ou no período pós-parto, como as com trombofilia adquirida ou hereditária.

O American College Obstetrics and Gynecology (ACOG),<sup>1</sup> em seu protocolo de 2011, recomenda considerar para quem e em que dose deve ser administrada a profilaxia, nos seguintes parâmetros:



1. Gravidade da trombofilia:
  - a. trombofilia de baixo risco: fator V de Leiden heterozigoto; protrombina G20210A heterozigoto; deficiência de proteína C ou de proteína S;
  - b. trombofilia de alto risco: deficiência de antitrombina III; dupla heterozigota para mutação G20210A da protrombina e fator V de Leiden; fator V de Leiden homozigoto ou mutação G20210A protrombina homozigota.
2. Tipos e doses de HBPM:
  - a. profilática:
    - enoxaparina: 40 mg, SC, uma vez por dia;
    - dalteparina: 5.000 unidades, SC, uma vez por dia;
  - b. terapêutica:
    - enoxaparina: 1 mg/kg a cada 12 horas;
    - enoxaparina: 1,5 mg/kg de peso uma vez por dia;
    - dalteparina: 200 unidades/kg de peso uma vez por dia ;
    - dalteparina, 100 unidades/kg a cada 12 horas.

A partir desses conceitos, o ACOG recomenda:

- trombofilia de baixo risco sem tromboembolismo anterior: apenas observação sem medicação anticoagulante na gestação e no puerpério. Introduzir dose profilática no puerpério se houver fator coadjuvante, como estar acamado, obesidade, etc.;
- trombofilia de baixo risco com episódio único de tromboembolismo anterior: na gravidez, usar HBPM em dose profilática ou intermediária. Dose terapêutica no puerpério (até 6 semanas depois do parto);
- trombofilia de alto risco sem tromboembolismo anterior: dose profilática na gravidez e terapêutica no puerpério;

- trombofilia de alto risco com um tromboembolismo anterior: dose profilática ou intermediária na gravidez e terapêutica no puerpério;
- pacientes sem trombofilia, com um episódio de tromboembolismo anterior com fator de risco não mais presente, excluindo gravidez e uso de estrogênio: não usar anticoagulação na gravidez. Usar dose profilática no puerpério;
- paciente sem trombofilia, com um episódio de tromboembolismo anterior com fator de risco como gravidez e uso de estrogênio: dose profilática na gravidez e terapêutica no puerpério;
- dois ou mais episódios de tromboembolismo, com ou sem trombofilia: dose terapêutica na gravidez e no puerpério;
- pacientes com síndrome de anticorpos antifosfolípidos: aspirina em baixa dose e HBPM em dose profilática;
- pacientes com síndrome de anticorpos antifosfolípidos e episódios de tromboembolismos prévios: dose intermediária ou terapêutica na gestação e terapêutica no puerpério.

### Controle da anticoagulação

Recomenda-se a análise de plaquetas antes de iniciar a terapia com heparina não fracionada a fim de monitorar a trombocitopenia induzida por heparina. Os dados são menos claros sobre a medição de níveis de plaquetas ao iniciar HBPM.

Pacientes recebendo anticoagulação profilática, habitualmente, não exigem monitoramento, mas a medição de fator X pode ser utilizada em alguns casos em que se suspeita de doses não seguras.

### Prognóstico

Mulheres com história de trombose, que não tiveram uma avaliação completa de possíveis etiologias subjacentes, devem ser testadas para ambos:

síndrome de anticorpos antifosfolípidos e trombofilias hereditárias. Os resultados dos testes em mulheres com um tromboembolismo venoso prévio podem alterar a necessidade de tratamento ou a intensidade do tratamento profilático para uma dose terapêutica.

### **Caso clínico**

Paciente de 39 anos com gestação gemelar, com 35 semanas. Refere ser obesa desde a primeira gestação, e a atual é a sua quarta gravidez. Vem ao hospital por apresentar, há 2 dias, dor na perna esquerda. Refere ser portadora de varizes desde os 28 anos de idade e que elas aumentaram muito nos últimos dias.

Ao exame físico, apresentava: dor e empastamento do membro inferior esquerdo (MIE), com varizes superficiais salientes. MIE cerca de 3 cm maior que o direito (Figura 1).



**FIGURA 1** Membro inferior esquerdo com varizes superficiais salientes.

Suspeitou-se de trombose venosa profunda. Foi solicitada ultrassonografia com Doppler. O exame confirmou o diagnóstico mostrando interrupção de circulação no nível da panturrilha.

A paciente foi internada e submetida à heparinização plena com heparina não fracionada por via EV, sendo substituída por HBPM em dose intermediária, 7 dias depois e até o parto.

A paciente recebeu anticoagulação em dose terapêutica no puerpério até 6 semanas e a orientação de retorno para pesquisa interpartal.

### Considerações finais

1. Pensar sempre em TVP quando uma gestante ou puérpera apresentar dor e edema em uma das pernas.
2. Sempre suspeitar de EP nos quadros de dor torácica, dispneia e ansiedade em gestantes e puérperas.
3. A heparina é o melhor tratamento anticoagulante na gestação, pois não atravessa a barreira placentária e é segura para o feto.
4. O tratamento anticoagulante deve ser mantido até 6 semanas de puerpério, sempre.

### Referências bibliográficas

1. James A; Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 123: Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118(3):718–29.
2. Helt JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697–706.
3. James AH, Jamison MG, Brancizio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1311–5.

4. Volpe GJ, Joaquim LF, Dias LBA, Menezes MB, Morguti JC. Tromboembolismo pulmonar. *Revista da Faculdade de Medicina USP (Ribeirão Preto)* 2010; 43(3): 258-71.
5. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:216-9.
6. Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39(3):353-66.
7. Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007; 120:505-9.
8. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2006; 4:496-500.
9. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28:222-3.
10. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401-7.
11. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9. ed.: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S-736S.

# 83 Patologia da lactação

CORINTIO MARIANI NETO

MÁRCIA MARIA AUXILIADORA DE AQUINO

## **Introdução**

Sem dúvida o aleitamento materno beneficia a mulher, a criança, a família, a instituição e a sociedade. O papel do obstetra é fundamental no incentivo ao aleitamento materno, desde o pré-natal, durante o trabalho de parto, parto e puerpério, especialmente porque a mulher não amamenta como ato instintivo, ela deve aprender a amamentar.

Todos os profissionais de saúde devem estar aptos a manejar as técnicas de amamentação, que têm como base o posicionamento, pega e sucção efetiva. Essas medidas constituem as principais ações preventivas das patologias mamárias da lactação, que, uma vez identificadas, devem ser tratadas, a fim de evitar complicações e sempre com o objetivo de manutenção do aleitamento materno.

### **Classificação**

- Mamilos dolorosos;
- traumas mamilares;
- ingurgitamento mamário;
- ducto lactífero bloqueado;
- mastite puerperal.

### **Prevenção das patologias mamárias da lactação**

- Orientação pré e pós-natal;
- pega correta;
- livre demanda;
- oferecimento alternado das mamas;
- ordenha e extração manual do leite;
- evitar lavagem das mamas antes e após as mamadas;
- evitar uso de sabões, cremes ou pomadas nas aréolas e mamilos.

### **Tipos de traumas mamilares**

Os traumas mamilares ocorrem quando a língua atrita o bico do mamilo (Figura 1) ou quando as gengivas pressionam e ferem a base do mamilo (Figura 2). São eles:

- fissura (Figura 3):
  - solução de continuidade linear na junção mamiloareolar e/ou superfície do mamilo;
  - causa: pega incorreta.
- escoriação (Figura 4):
  - lesão com aspecto de esfoliação do mamilo (tipo raladura de joelho de criança), resultante do atrito da língua no bico;
  - causa: pega incorreta e língua posteriorizada.

- erosão (Figura 5):
  - lesão resultante do desgaste ou remoção de toda a epiderme ou derme, característica de mamilos invertidos;
  - causa: evolução da escoriação.
- dilaceração (Figura 6):
  - lesão resultante da pressão positiva excessiva e inadequada na região mamiloareolar. Mamilo rasgado na junção à aréola;
  - causa: uso inadequado de bombas “tira-leite” e pega incorreta.
- vesícula (Figura 7):
  - pequena coleção de líquido abaixo da epiderme, arredondada, às vezes rota com exsudato;
  - causa: sucção não eficiente do recém-nascido;
  - bolhas.

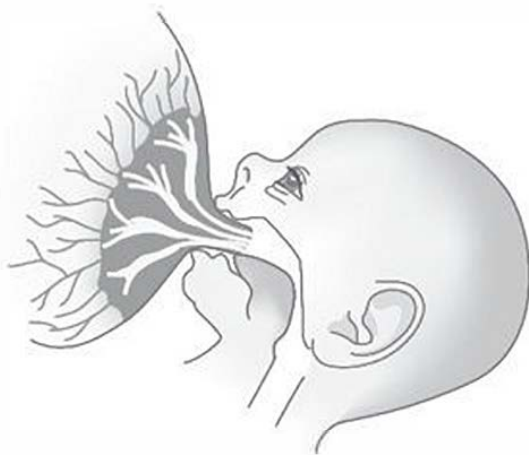
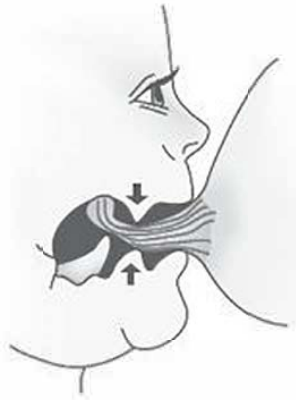
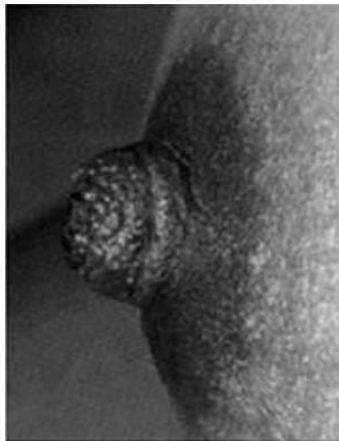


FIGURA 1 Atrito da língua no bico do mamilo.

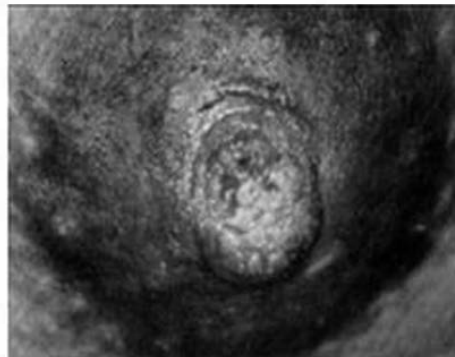




**FIGURA 2** Pressão das gengivas ferindo a base do mamilo.



**FIGURA 3** Fissura mamilar.



**FIGURA 4** Escoriação mamilar.

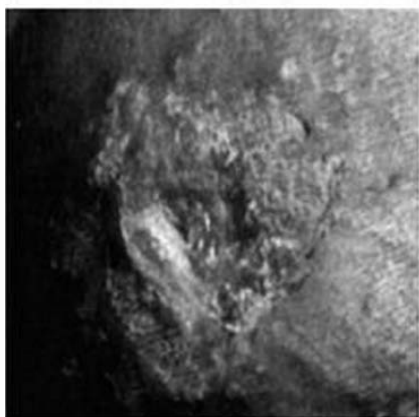


FIGURA 5 Erosão mamilar.



FIGURA 6 Dilaceração mamilar.

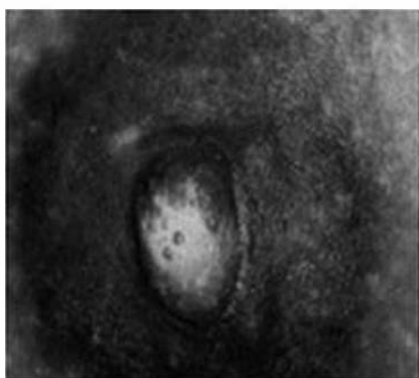


FIGURA 7 Vesícula mamilar.

### **Prevenção dos traumas mamilares**

Conhecer as causas dos traumas:

- mau posicionamento e pega incorreta;<sup>1</sup>
- uso inadequado de bombas esvaziadoras;
- colocação do dedo da mãe na aréola;
- uso de cremes, óleos e sabonetes;
- técnica incorreta de retirada da mama;
- amamentação com aréola distendida e endurecida;
- malformações mamilares;
- freio lingual curto;
- monilíase.

### **Assistência aos traumas mamilares**

- Inicialmente, esvaziar a aréola com massagem local circular bidigital;
- correção da posição de sucção e orientação sobre boa pega;<sup>2</sup>
- iniciar a mamada na mama com menos dor;
- deixar gotas de leite nos mamilos após as mamadas;<sup>3,4</sup>
- exposição das mamas ao ar e ao sol;
- não usar produtos químicos nem sabonetes nos mamilos;<sup>2,5</sup>
- novas possibilidades para cicatrização: infusão de hortelã e lanolina pura;<sup>6,7</sup>
- tratamento da monilíase.

### **Ingurgitamento mamário (Figuras 8 e 9)**

Processo caracterizado por estase láctea com consequente congestão vascular e/ou linfática. É comum no início da lactação, com duração de 24 a 48 horas (desequilíbrio entre oferta e procura).



FIGURA 8 Ingurgitamento mamário.



FIGURA 9 Ingurgitamento mamário.

Entre os fatores predisponentes, estão: produção maior que a demanda, início tardio da amamentação, sucção incorreta, frequência baixa das mamas, fatores emocionais, mamilos malformados e traumatizados, prematuridade, má assistência à lactação, administração de suplementos, fixação de horário e/ou tempo de sucção.

### Sinais e sintomas

- Aumento do volume mamário;
- dor;
- hipertermia e hiperemia discretas;
- pontos dolorosos à palpação;
- mal-estar e febre;
- leite não flui ou o faz com dificuldade.

### Assistência

- Massagem circular da aréola e da mama;
- extração manual do excesso de leite até obter conforto;
- livre demanda;<sup>8</sup>
- apoio emocional;
- analgésicos quando necessários;
- uso de sutiã 24 horas por dia para manter as mamas horizontalizadas;
- não usar calor ou frio (compressas) nem conchas.

### Ducto lactífero bloqueado (Figura 10)

- Aparecimento súbito de área endurecida, dolorosa e vermelha.

### Causas

Mamadas pouco frequentes, ordenha inadequada, pressão em uma área da mama (vestes), seios grandes, trauma mamilar e ingurgitamento não tratados adequadamente.

### Assistência

- Posicionamento e pega adequados;
- massagem circular antes e durante a mamada;



FIGURA 10 Ducto lactífero bloqueado.

- ordenha;<sup>9</sup>
- verificar se não há vestimenta apertando a mama.

### **Mastite puerperal (Figura 11)**

Processo inflamatório agudo da mama, associado à lactação, de origem infecciosa, mais comumente por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus albus*.

### **Prevenção**

Geralmente é evolução de:

- ingurgitamento;
- traumas mamilares;
- ducto lactífero bloqueado;
- baixa resistência às infecções decorrente de fadiga.

Portanto, todas as ações para prevenir traumas mamilares, ingurgitamento e ducto lactífero bloqueado e o tratamento adequado dessas ocorrências são formas de prevenir a mastite puerperal.<sup>10</sup>

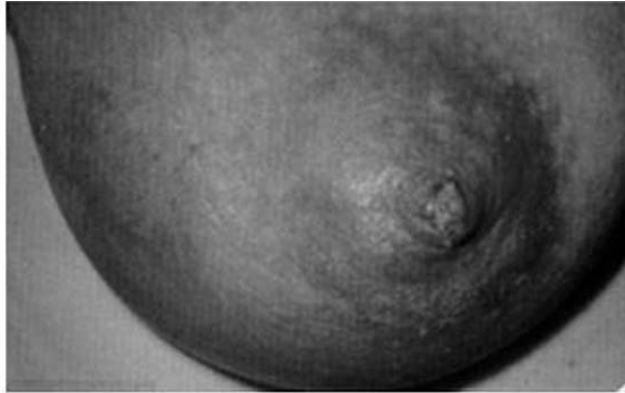


FIGURA 11 Mastite puerperal.

### Quadro clínico

- Dor, calor, hiperemia, endurecimento e edema;
- pode evoluir com: retração papilar, áreas de flutuação (abscesso), celulite, necrose até drenagem espontânea;
- mal-estar, febre ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ), calafrios, náuseas e vômitos;
- podem ser solicitadas ultrassonografia mamária e bacterioscopia, cultura e antibiograma do leite.

### Assistência à mastite puerperal

- Não interromper o aleitamento (iniciar pela mama sadia);
- massagem e ordenha;
- analgésico (paracetamol 750 mg, via oral (VO), a cada 6 horas);
- anti-inflamatório (ibuprofeno 600 mg, VO, três a quatro vezes ao dia; piroxicam 20 mg, VO, a cada 12 horas);
- antibioticoterapia:
  - cefalexina 500 mg, VO, a cada 6 horas, por 14 dias; ou
  - amoxicilina 500 mg, VO, a cada 8 horas, por 14 dias ou com base na cultura do leite;

- casos graves: iniciar com cefoxitina 1 g + oxacilina 500 mg, ambos IV, a cada 6 horas;
- punção aspirativa ou drenagem cirúrgica dos abscessos (mastite complicada).

#### Revisão sistemática Cochrane

##### Antibióticos para mastite nas mulheres em aleitamento.<sup>11</sup>

A evidência é insuficiente para confirmar ou refutar a efetividade da antibioticoterapia para o tratamento universal da mastite da lactação.

São necessários mais estudos de boa qualidade metodológica para definir o tema.

#### Revisão sistemática Cochrane

##### Intervenções para prevenir mastite após o nascimento.<sup>12</sup>

Os estudos são pequenos, limitados, com amostras pequenas. Mais estudos sobre o tema são necessários.

Não há evidência suficiente para mostrar efetividade de intervenções (educação, tratamento farmacológico e terapias alternativas) na ocorrência da mastite e também em relação à amamentação exclusiva e à duração da lactação.

### Considerações finais

Na prevenção das doenças mamárias da lactação, os profissionais de saúde devem estar atentos às orientações pré e pós-natais, avaliando a pega, orientando a livre demanda, o oferecimento alternado das mamas, a extração manual do leite e ainda esclarecendo que se devem evitar lavagem das mamas antes e após as mamadas, assim como o uso de sabonetes, cremes ou pomadas nas aréolas e mamilos, mantendo o banho diário como higiene



pessoal. Uma vez identificada uma das doenças mamárias, devem-se constatar os fatores predisponentes e realizar a assistência específica. Tendo sido diagnosticado o processo inflamatório agudo da mama, de origem infecciosa, associado à lactação, deve-se iniciar o tratamento medicamentoso, sem interromper a lactação. É necessário lembrar que a mastite puerperal pode evoluir com retração papilar, áreas de flutuação, celulite e necrose, daí a necessidade do diagnóstico precoce e de tratamento efetivo.

### Referências bibliográficas

1. Bueno LGS, Teruya KM. Maternidade. In: Issler H (ed.). O aleitamento materno no contexto atual: políticas, práticas e bases científicas. São Paulo: Sarvier, 2008. p.317-29.
2. Enkin M, Keirse MJNC, Neilson J, Crowther C, Duley L, Hodnett E et al. Guia para atenção efetiva na gravidez e no parto. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p.234-42.
3. Lawrence RA, Lawrence RM. Management of the mother-Infant nursing couple. In: Lawrence RA, Lawrence RM (eds.) Breastfeeding. A guide for the medical profession. 5.ed. St. Louis: Mosby, 1999. p.233-95.
4. Glugiani ERI. Falta de embasamento científico no tratamento dos traumas mamilares. J Pediatr (Rio J) 2003; 79(3):197-8.
5. Hill MS. J Prevention of and therapies for nipple pain: a systematic review. Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005; 34(4):428-37.
6. Mell MS, Rashidi MR, Delazar A, Madarek E, Maher MHK, Ghasemzadeh A et al. Effect of peppermint water on prevention of nipple cracks in lactating primiparous women: a randomized controlled trial. Int Breastfeeding J 2007; 2:7.
7. Abou-Dakn M, Fluhr JW, Gensch M, Wöckel A. Positive effect of HPA lanolin versus expressed breastmilk on painful and damaged nipples during lactation. Skin Pharmacol Physiol 2011; 24(1):27-35.
8. Renfrew MJ, Lang S, Woolridge M. Oxytocin for promoting successful lactation. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD000156.
9. King FS. Como ajudar as mães a amamentar. 4.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 189p.

10. Mariani Neto C, Aquino MMA. Patologia da Lactação. In: Montenegro CAB, Rezende J. (eds.) Rezende Obstetrícia. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2013. p.1012-7.
11. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. Cochrane Database Syst Rev 2013; (2):CD005458.
12. Crepinsek MA, Crowe I, Michener K, Smart NA. Interventions for preventing mastitis after childbirth. Cochrane Database Syst Rev 2013; (8):CD007239.

## Índice remissivo

### A

- abdome agudo 82, 1075
- abortamento 593, 1077, 1177
  - de repetição 603
- aborto 786
  - necessário 794
- abscesso pélvico 96
- acanthosis nigricans* 342
- acompanhamento pós-operatório 5
- acretismo placentário 1426
- adenocarcinoma endometriode 703
- adolescência 419, 639
- agentes dopaminérgicos 387
- AHCO 133
- AINE 132
- aleitamento materno 1490
- amenorreia 395
- amniocentese 1018
- anamnese 3
- androgênio 334
  - livre 335
- anel vaginal 668
- anemia hemolítica fetal 1198
- anencefalia 799
- anovulação crônica 342
- antibioticoprofilaxia 1285
- anticoncepção 640
  - de emergência 647
  - na adolescência 641
- anticoncepcional(is) 373
  - hormonal(is) 129, 643
  - combinado oral 133
- anti-inflamatório não esteroide 131
- antisepsia 1058
- apêndice 94
- apendicectomia 90

apendicite 89

aguda 88

apresentação

composta 1387

córmica 1386

de face 1382

de frente 1385

fetal 1381

anômala 1382

de vértice 1382

pélvica 1388

artéria(s)

uterinas 1402

umbilical 1191, 1402

artrite reumatoide 657

assoalho pélvico 473, 508

atonía uterina 1430

avaliação

da vitalidade fetal 1319

materna 1319

ultrassonográfica 831

## B

bacteriúria 1043

assintomática 1036

balão de Bakri 1117

barreira placentária 1128

batimentos cardíacos fetais 1394

bexiga 72

hiperativa 476

bisfosfonatos 579

bolsa amniótica 1249

bradilrítmias 1227

## C

cálcio 558

calcitonina 585

câncer

de cólon não poliposo hereditário 183

de colo uterino 195, 677

de endométrio 181, 701

de mama 28, 518, 741

de vulva 216

do colo 777

do ovário 715

ginecológico 701

primário de vagina 216

carcinoma(s)

epidermoide 223

*in situ* 196

seroso intraepitelial da tuba 723

serosos *borderlines* 723

carcinossarcoma 711

cardiopatias 1226

cardiotocografia 1395

cavidade abdominal 618

células endometriais 278

cerclagem cervical 1294

cesárea de emergência 1100

*Chlamydia trachomatis* 160

choque 1450

hemorrágico 1451

ciclo(s)

gravídico-puerperal 1075, 1354, 1421

menstrual 48

ovulatórios 129

cirurgia  
     citorredutora 732  
     oncológica 685  
     videolaparoscópica 620  
 cistite aguda 463, 1037  
 cistoadenomas 250  
 cisto(s)  
     complexos 40  
     do corpo lúteo 252  
     endometriótico 249  
     folicular 249  
     funcionais 248  
     hemorrágicos 103  
     ovarianos funcionais 102  
     simples 40, 268  
     tecaluteínico 252  
 citologia 199  
 citomegalovírus 775, 954  
 climatério 21, 514  
 coagulação intravascular disseminada  
     1426, 1445  
 Código de Ética Médica 786  
 colapso materno 1113  
 colecistite aguda 1087  
 colposcopia 199  
 complicação(ões)  
     fetais 1172  
     obstétrica 1025  
 comprimento cabeça-nádega 832  
 conceito 1131  
 Constituição 790  
 contração uterina 1426  
 contraceptivos hormonais 651

contrações uterinas 1082  
 cordão umbilical 1249  
 corioamnionite 1029  
 coriocarcinoma 907  
 corionicidade 1172  
 cuidados pré-operatórios 3

## D

data da última menstruação 1279  
 denosumabe 586  
 densitometria óssea 552  
 derrame pleural 1243  
 descolamento  
     placentário 1368  
     premature da placenta 1367, 1449  
 desenvolvimento fetal 771  
 detecção precoce 31  
 diabetes  
     gestacional 776, 1267  
     melito 1267  
     gestacional 1269  
 dicoriônica 1171  
 dilatação cervical 1407  
 disfunção hepática 1340  
 dismenorreia 128, 279  
     primária 128  
     secundária 129  
 dispositivo(s) intrauterino(s) 177, 648  
 distúrbio(s)  
     da ovulação 451  
     do líquido amniótico 1152  
     esquelético 543  
     hematológicos 1228

- menstrual 395
- disúria 1045
- DIU 177
- diverticulite 113
- doença(s)
  - benignas da mama 297
  - hemolítica perinatal 1197
  - hipertensiva específica da gravidez 1322
  - inflamatória pélvica 158
  - mamárias da lactação 1500
  - recorrente 733
  - trofoblástica gestacional 907
- dopplerfluxometria 1401
- dopplervelocimetria 1187
- dor
  - à palpação 91
  - abdominal 82, 1075
    - aguda 88
    - inespecífica 251
  - aguda 83
  - crônica 111
  - do assoalho pélvico 113
  - miofascial 114
  - pélvica 91
    - crônica 110, 488
- drogas 1128
  - ilícitas 1136
  - lícitas 1132
- ducto
  - lactífero bloqueado 1498
  - venoso 840

## **E**

- eclâmpsia 1355
- educação sexual 227
- embolia pulmonar 1478
- endométrio 181
- endometriose 53, 104, 274
  - pélvica 274
- enterobactérias 464
- envelhecimento feminino 533
- epilepsia 670
- episiotomia 1464
- espermatozoides 61
- espermograma 60
- estágios de Tanner 429
- esterilização cirúrgica 807
- estreptococo do grupo B 777
- estupro 796
- exame
  - clínico da mama 30
  - complementar 3
  - físico 3
- expectativa de vida 571

## **F**

- falência ovariana prematura 399
- fármacos 1128
- febre puerperal 1058
- feto morto 1308
- fibroadenoma 301
- fibroma 250, 260
- fibromialgia 114
- flora vaginal 464
- fluxo menstrual 368, 395

fogachos 21, 534  
 forma  
   anovulatória 316  
   ovulatória 316  
 fratura(s)  
   de fragilidade 551  
   de antebraço 546  
   de quadril 545  
   osteoporóticas 545  
   vertebrais 544  
 frequência cardíaca fetal 838

## G

galactorreia 379  
 gestação(ões) 771  
   complicada 1320  
   gemelares 1170  
   indesejada 651  
   únicas 1170  
 ginecologista 543  
 gonadotropina  
   coriônica humana 452  
   menopausal humana 452  
 gravidez 594  
   ectópica 98, 1078  
   molar gemelar 931  
   normal 1445  
   prolongada 1256

## H

hamartoma 304  
 hemoglobina glicada 1273  
 hemólise microangiopática 1340

hemorragia(s) 851, 1420  
   abortamento 851  
   descolamento corioamniótico 851  
   doença trofoblástica gestacional 851  
   gestação ectópica 851  
   pós-parto 1420  
   uterina disfuncional 312  
   vaginal contínua 1447  
 hepatite B 776  
 hidropisia  
   fetal 1205, 1217  
   imunológica 1217  
   não imunológica 1217  
 hiperandrogenismo 336, 357  
   cutâneo 334  
 hiperêmese gravídica 821  
 hiperplasia(s) 743  
   complexa 187  
   endometrial(is) 181, 182  
   simples 187  
 hiperprolactinemia 380, 453  
 hipertensão  
   arterial 1311, 1322  
   crônica 1311  
   na gravidez 1311  
 hipogonadismo hipogonadotrófico 452  
 hipovolemia materna 1428  
 hirsutismo idiopático 338  
 histerectomia 240  
 HIV 775  
 homem infértil 57  
 hormônio  
   adrenocorticotrófico 354

estimulante da tireoide 384  
liberador de gonadotrofina 377  
luteinizante 354  
sexuais 422

HPV 197

## I

idade gestacional 1260, 1300

implante endometrial 277

incontinência de esforço 481

tratamento

cirúrgico 481

fisioterapêutico 481

incontinência urinária 70, 472

complicada 473

de esforço 71

de urgência 71

indução

da ovulação 450

do parto 1257, 1298

ovulatória indireta 454

infecção 1082

bacteriana 489

do trato urinário 462, 1035

intra-amniótica 1029

puerperal 1059

sistêmica 943

urinária 776

infertilidade 43

conjugal 43, 65

ingurgitamento 1498

inserção velamentosa 1254

insuficiência placentária crônica 1369

interrupção da gestação 1363

inversão uterina 1426, 1436

irregularidade menstrual 379

IU

de extravasamento 72

feminina 73

mista 71

## L

lacerações perineais 1461

laparoscopia 730

laparotomia exploratória 1101

laqueadura 807

leiomioma(s) 598

uterino(s) 102, 230, 1085

exame ginecológico 233

leiomiomatose 236

leiomiossarcoma 711

lesão(ões)

intraepitelial de baixo grau 205

mamográficas 37

palpável 298

linfonodo-sentinela 756

líquen escleroso 218

líquido amniótico 1018, 1395

litíase de vias urinárias 1091

lúpus eritematoso sistêmico 656

luteoma da gravidez 249, 262

## M

macroprolactinomas 385

macrossomia fetal 1259

malformações 1127, 1219



mamografia 30, 301, 745  
 mastectomia 755  
 mastite 1500  
 mau prognóstico 120  
 medicamentos 1128  
     antirreabsortivos 579  
 menopausa 21  
 menstruação 395  
     dolorosa 128  
 metástases a distância 528  
 metformina 363  
     efeitos adversos 363  
 métodos anticoncepcionais 641  
 microlaparoscopia 632  
 Ministério da Saúde 775  
 miomas 232  
     submucosos 233  
 miométrio 231  
 mola  
     hidatiforme 907  
     completa 907  
     parcial 907  
     invasora 907  
 monocoriônica  
     diamniótica 1171  
     monoamniótica 1171  
 morbidade neurológica 1177  
 mortalidade  
     materna 1111  
     perinatal 1174, 1367

## N

náuseas 821

*Neisseria gonorrhoeae* 160  
 neoplasia(s)  
     endometrial benigna 183  
     intraepitelial(is)  
         anal 218  
         cervicais 195  
         da vulva 217  
         de vagina 216  
         endometrial 184  
     malignas 235, 736  
         do ovário 715  
     trofoblásticagestacional 907, 1081  
 nódulos 299

## O

obesidade 701  
 obstétrica 1279  
 oligoidramnia 1152  
 ondas de calor 21  
 órgão genital externo 502  
 osso nasal 839  
 osteoporose 543  
 ovários policísticos 249

## P

palpação das mamas 31  
 papanicolaou 681  
 papiloma 307  
 papilomavírus humano (HPV) 677  
 parto  
     cesáreo 1291  
     normal 1463  
     prematureo 1281

vaginal 1291  
partograma 1414  
parturiente 1408  
pélvica aguda 82  
perda gestacional de repetição 593  
perfil biofísico fetal 1399  
perfusão placentária 771  
perimenopausa 22, 519  
pielonefrite aguda 1037, 1090  
placenta prévia 1426  
planejamento  
    cirúrgico 5  
    familiar 651, 804  
pneumoperitônio 627  
polidramnia 1152  
polidrâmio  
    de alta contratilidade 1154  
    de baixa contratilidade 1154  
pós-menopausa 186, 520  
pré-eclâmpsia 1323, 1340, 1354  
premature 1279  
pré-menopausa 186  
pré-natal 770, 943  
pré-parto 1408  
preservativo masculino 642  
prevenção 79  
    das DST 640  
    primária 28  
progestagênios 526  
prognóstico 120  
Programa de Humanização no Pré-Natal  
    e Nascimento 769  
prolactina 377

prolactinomas 380  
prolapso  
    apical 500  
    de órgãos pélvicos 496  
    de parede vaginal 497  
    do cordão 1250  
    genital 498  
    uterino 511  
pubarca prematura 425  
puberdade 419  
    precoce 421  
        dependente de gonadotrofinas 435  
        independente de gonadotrofinas 441  
punção ovariana 104

## Q

quimioterapia 685, 731

## R

radioquimioterapia 685  
radioterapia 685  
ranelato de estrôncio 587  
reprodução assistida 810  
reserva ovariana 54  
resistência à insulina 599  
ressecção segmentar 753  
restrição do crescimento fetal 1182  
rigidez abdominal 83  
risco hereditário 743  
rotura 1082  
    prematura de membranas 1013  
rubéola 774, 953  
rupturas uterinas 1468

**S**

sangramento  
     uterino 231  
     disfuncional 312  
     vaginal 702  
 sarcoma(s)  
     do estroma endometrial 711  
     indiferenciado 711  
     uterino(s) 235, 710  
 setorectomia 753  
 sífilis 775, 943  
 síndrome  
     da bexiga dolorosa 113, 487  
     da transfusão fetofetal 1233  
     de Raynaud 657  
     do intestino irritável 113  
     dos ovários policísticos 350, 599  
     HELLP 1336, 1341, 1359  
     metabólica 742  
     pré-menstrual 367  
 Sistema Bethesda 197  
 sofrimento fetal 1393  
 sonda Foley 1304  
 subfertilidade  
     feminina 45  
     masculina 45  
 substâncias tóxicas persistentes 1142  
 sulfato de magnésio 1360  
 sutura de B-Lynch 1117

**T**

tabagismo 1312  
 taquiarritmias 1226

tecido endometriótico 283  
 telarca prematura 427  
 terapêutica hormonal 514  
 terapia  
     de reposição  
         estrogênica 583  
         hormonal 742  
 teratogênese 1127  
 teriparatida 588  
 teste de Coombs 1200  
 toque vaginal 279  
 torção anexial 100  
 toxoplasmose 774, 948  
 trabalho de parto 1406  
 transfusão  
     fetofetal 1178  
     intrauterina 1208  
     intravascular 1209  
     sanguínea 1437  
 transição  
     menopausal 534  
     menopáusica 516  
 translucência nucal (TN) 834  
 tratamento  
     farmacológico 578  
     hormonal 192, 283  
     laparoscópico 285  
 trato  
     genital feminino 158  
     urinário 465  
 trauma(s)  
     abdominal 1104

- intrauterino 598
- mamilares 1498
- trocarte umbilical 634
- trombocitopenia 1340
- tromboembolismo 1477
  - venoso 658
- trombofilia(s) 603, 658, 1479
  - adquiridas 1369
- trombose venosa profunda 1478
- tumor(es)
  - de Brenner 261
  - benignos 270, 300
    - de mama 297
    - ovarianos 248
  - ovariano(s) 247, 254, 399
  - fibroepitelial 302
  - maligno 257
  - mucinoso 253
  - não neoplásico 247
  - sólido 271
  - trofoblástico
    - do sítio placentário 907
    - epitelióide 907

## U

- úlceras pépticas 1086
- ultrassonografia 856, 1279
  - pélvica 251
  - transabdominal 255
  - transvaginal 255, 504, 856
- ureteroscopia 491
- urgência(s)
  - obstétrica 1111
  - hemorrágicas 1113
- urocultura 1273

## V

- vaginite 468
- vaginose bacteriana 161
- valva tricúspide 843
- videolaparoscopia 618
- violência sexual 796
- vitalidade fetal 1273, 1393
- vitamina D 558
- vômitos 821
- vulvotomia 222

